

A)

	Motif 1	Motif 2	Motif 3	Motif 4
Rv2837c_Mt	VGIVVCHVHPFADTTIAGGLAIALVLDGCC	VDLWVTTW DI PSVDRIGAIG	[35] VDLWVTTW DI PSVDRIGAIG	[10] SADSTTMVAEILIDAWGKPIDPRVAHCIVAGLAI DT GSFPRWASV
s111253_Ssp	DLILCKQTADPFDVIGAAVGLAKLXPGSR	[34] IRSLYI Y VENQGDRIGKIA	[6] RE LLV YD PH ASND	[10] AVGASTTLIVEKLQRADISLSMVEAS'W MA LGIV Y TD SG SLTFTQT
MGPA_Mg	IVIPHHVVRPPGDCLCAQQGFLFHLLKANF	[32] EALAI Y VD Y DKYKNRIELRE	[8] RQVAYD PH ELN SP	[11] SYVACCEQIVEMATVAKWTIPPVAATL Y IGIY Y TD DS NRFLY S NT
YTQI_Bs	IIILHRRHVRPPDAYGSQCGLTEILRETY	[30] GALVIVCOTANQERIDDQR	[7] KAVL R ID PH PNED	[11] SYVACCEQIVEMATVAKWTIPPVAATL Y IGIY Y TD DS NRFLY S NT
AF2029_Af	LGIPTHDNPPDSMSSAYALREIAKQFD	[37] YDAPAVI Y SSGPVNNSIP	[4] AKLMK ID HEPNE D	[13] SYSEMIYELXLEGKEHGWKLNTKAELIYAGIVGDTGRFLFPNT
MJ0977_Mj	NKILIVTHIDUGLTSRAILQKLAERLN	[23] YDLI Y PA Y DLSGSQLKMIKE	[3] DISIV Y D PH PAEK	[10] DVGATATILTEYIKELKITSKILATL Y FFGIKSETDEFKRNTR
MJ1198_Mj	RPIIIRHHADTDGYCGGIALEKAILP II	[46] LPLIVT Y NGSTDEDIPAI	[11] DKI Y IID PH QPEE	[10] AKLMK ID HEPNE D
HP1042_Hp	MQVYHLISHIELDGYACQLVSKOFFKNIQ	[27] EFLI Y SPD Y LN Y NEA Y YL	[7] IEVIV Y D PH FPGE	[18] GAEICGAGGSYLF AK AINNDWIDLA Y KAVLGA Y VGDI Y QNEGKLI
RecJ_Hi	QKIVIVGDDFEADCATSTALS Y LA Y RQLG	[31] VQLLM Y NGVSSFDGVAF	[13] IQIQ Y LD PH ISGK	[85] KGRTYDREXYLEKIALC Y MD PH QF Y LRFM Y DGKGIV Y DD Y ILATNIKEF
RecJ_Hp	TEILVVGGD Y DA Y GWISSAIMAKFFESLN	[27] APLI Y TV Y NGINA Y FEA Y ARF	[5] IRVLY Y D PH HPPE	[33] LA Y RAK Y REL Y GI Y TAETQPNFTD Y LL Y VALG Y TAD Y VPLDQNNR
RecJ_Ssp	EKTYIWGDD Y DA Y GITSTAVLWEGLGQFF	[32] TKLIVTQDT Y GT Y STNL Y DEIVY	[5] YTLI Y IT PH CL Y HK	[27] LVAFYLCYGI Y HQLLGKEKSHSSSELLCLAGVATIAD Y MPMLTF Y FNR
YBQ_Bs	ILIF Y GHQNP Y PTTICSAIAYADL Y KNKLG	[36] VNGVIL Y CHN Y ERQQS Y IKDI	[3] QVLEV Y D PH RIAN	[12] PVGCTATI Y LN Y MYKENN Y V Y KIE Y IAGLMLSAI Y ISL Y URK Y SP Y TC
ICRA_Sg	I Y V Y PGHQNPP Y PSAIGSSYAFAYL Y AREAY	[38] AEQV Y LT Y NEF Y QQSVADI	[3] EVYGV Y WD Y HRVAN	[12] PVG Y SASSIV Y YRM Y KEHSVAVSK Y AVS Y KEIAGLMLSGLIS Y PT Y LU Y KS Y PT Y TT
Y608_Mj	RIVVYGHK Y NKP Y PT Y PSI Y ASAIV Y FLDCYP	[31] GKE Y II Y LV Y D Y SEK Y SQSF Y DDL	[3] KLI Y AI Y D Y H Y FKVGL	[19] IAE Y LYPKD Y AI Y D Y LIG Y KK Y KEL Y KPD Y LAG Y LL Y SA Y IS Y PT Y VL Y PK Y SP Y TT
AP0756_Af	VIVVYGHK Y NKP Y PT Y PSVCSAIAFAYL Y W Y NK Y W Y K	[46] GKKVAL Y VD Y SEK Y AQ Y TV Y D Y GI	[3] EVV Y AI Y D Y H Y KIGD	[12] PVGCTATV Y IKL Y LF Y DK Y TG Y VEIPK Y DIAG Y LL Y SS Y IL Y SD Y TV Y PK Y S Y ATT
U60409_Lm	TVVQGNEGG Y MD Y SV Y GC Y IV Y YI Y AML Y FD Y KQ Y P	[44] QIAH Y IL Y DI Y AL Y NA Y SV Y VLY	[14] RWVG Y W Y D Y H Y PD Y EQ	[11] LRTVGS Y ACT Y LYT Y BL Y YRBCG Y BD Y V Y CPT Y LL Y TA Y PI Y Y Y LT Y TV Y NEPAQ Y K
PPX1_Sc	TICVG Y NESAD Y MSA Y ITY Y SYCQ Y Y Y N	[62] ELNSY Y XL Y VD Y ND Y TP Y KNL Y K Y Y	[2] NVVG Y Y Y D Y H Y FD Y LQ	[14] SCSSLV Y V Y N Y W Y YE Y KL Y QGD Y REV Y VM Y NI Y AP Y LM Y GA Y LL Y IT Y TS Y MR Y KVB
PRUNE_Dm	HLV Y MGNES Y Q Y LD Y SA Y SV Y TL Y AFY Y Q Y R Y H	[48] DVNV Y TL Y VD Y HH Y V Y SP Y LN Y VT	[1] NVT Y Y Y D Y H Y PLED	[18] SVGSCATLV Y VA Y Q Y Y Y LA Y ED Y Q Y RS Y TS Y VA Y Q Y LL Y HAT Y TV Y LD Y T Y IN Y PA Y AK Y A Y K
h-prune.1_Hs	HWV Y LGNEAO Y LD Y ST Y VS Y AL Y AFY Y LAK Y TT	[52] QLT Y TL Y VD Y HH Y LS Y KS Y DT Y AL	[2] AVAEV Y D Y H Y PIEP	[12] LVGSCATLV Y TERI Y LG Y APEI Y LD Y RT Y AA Y LL Y HGT Y TT Y LD Y CVN Y MD Y LKIG

1/19

Specific motifs

G1s

Rv2837c_Mt	(107) TNLAAVASGF Y GG Y GHRLAAG Y TTG Y S	1648883	/	
s111253_Ssp	(123) DTDL Y TQ Y LE Y PY Y GG Y GHQA Y AVN Y LRDV	1653244	/	
MGPA_Mg	(102) GINVRDIA Y IKY Y GG Y GHANASCA Y ITNK	1045875	/	
YTQI_Bs	(103) GPVINGLARKY Y NG Y GHPLASCA Y IS Y W	2293259	/	
AF2029_Af	(102) EVLRR Y RAFGD Y VGSAG Y GHAAAGA Y Q Y PLG	2648507	/	Family 1
MJ0977_Mj	(254) A Y KYASEK Y VNG Y SG Y GG Y GHKFAC Y GA Y Y Y PD Y N	2128614	/	
MJ1198_Mj	(109) QLMEB Y PEASLD Y GG Y HECAG Y SLKF Y VEG	2128720	/	
HP1042_Hp	(137) CDV Y CELSQ Y MC Y FN Y GG Y GH Y RNA Y SG Y KG Y DF Y G	2314198	/	
RecJ_Hi	(168) RIHSQH Y PM Y MIL Y K Y FG Y GH Y AMA Y AG Y LS Y IREE	1172895	/	
RecJ_Hp	(155) DALNGV Y SS Y LL Y LG Y GG Y GH Y RO Y AC Y GS Y VE Y KN	2313437	/	
RecJ_Ssp	(165) ALLHSQRH Y ML Y GF Y CH Y PF Y AA Y GL Y SL Y PLD	1652638	/	
YBQ_Bs	(31) DLSKK Y TV Y BE Y LIS Y DA Y KE Y FTL Y G	75	TALLKG Y V Y SR Y KQ Y V Y PV Y VL Y D	586817
ICRA_Sg	(31) NLA Y SK Y SA Y EL Y IDI Y DA Y KT Y PELN	75	HA Y FLAGA Y VS Y R Y KQ Y V Y PV Y QL Y T Y E	1743856
MJ0608_Mj	(32) VVG Y KL Y KPEE Y II Y NMDF Y KNP Y DFN	74	SVFLEG Y VM Y SR Y KQ Y V Y PF Y LER	1591318
AF0756_Af	(32) AVDDLT Y AM Y LI Y KRD Y Y Y KDF Y D Y MS	75	SVW Y LD Y GV Y MS Y SR Y KQ Y V Y PF Y LEK	11498362
L2759.9_Lm	(36) DV Y LA Y LS Y V Y P Y Q Y IL Y R Y D Y Y Y K Y Q Y SP Y FK	105	YSLS Y DPS Y SI Y SR Y K Y -L Y V Y PA Y LS Y E	1407725
PPX1_Sc	(41) DIKG Y FS Y V Y S Y D Y IL Y K Y D Y Y Y K Y Q Y PN Y FQ	97	MF Y QL Y N Y VE Y AT Y R Y KQ Y V Y PF Y LEE	730369
PRUNE_Dm	(37) DISKLT Y LT Y EV Y LR Y KDM Y KVL Y Q Y TD	97	LRQHN Y VQ Y AT Y R Y KH-IL Y PI Y VK Y R	1079081
h-prune.1_Hs	(34) DVSGLT Y TE Y Q Y LR Y KD Y Q Y KT Y Y Y R Y Q	94	YLQGM Y TQ Y VS Y R Y KK-LL Y PL Y Q Y E	11245938

Fig. 1

Family 2

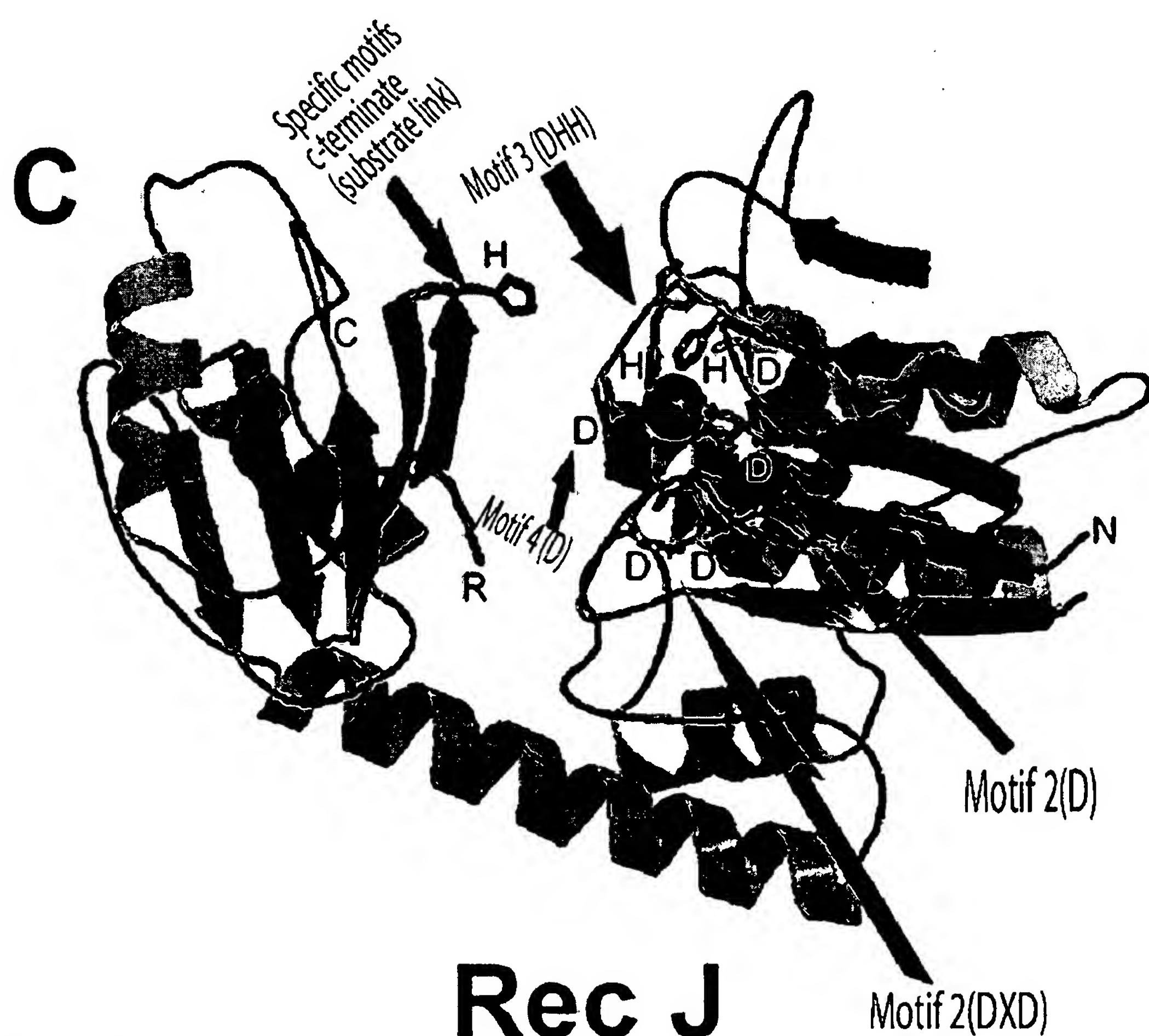
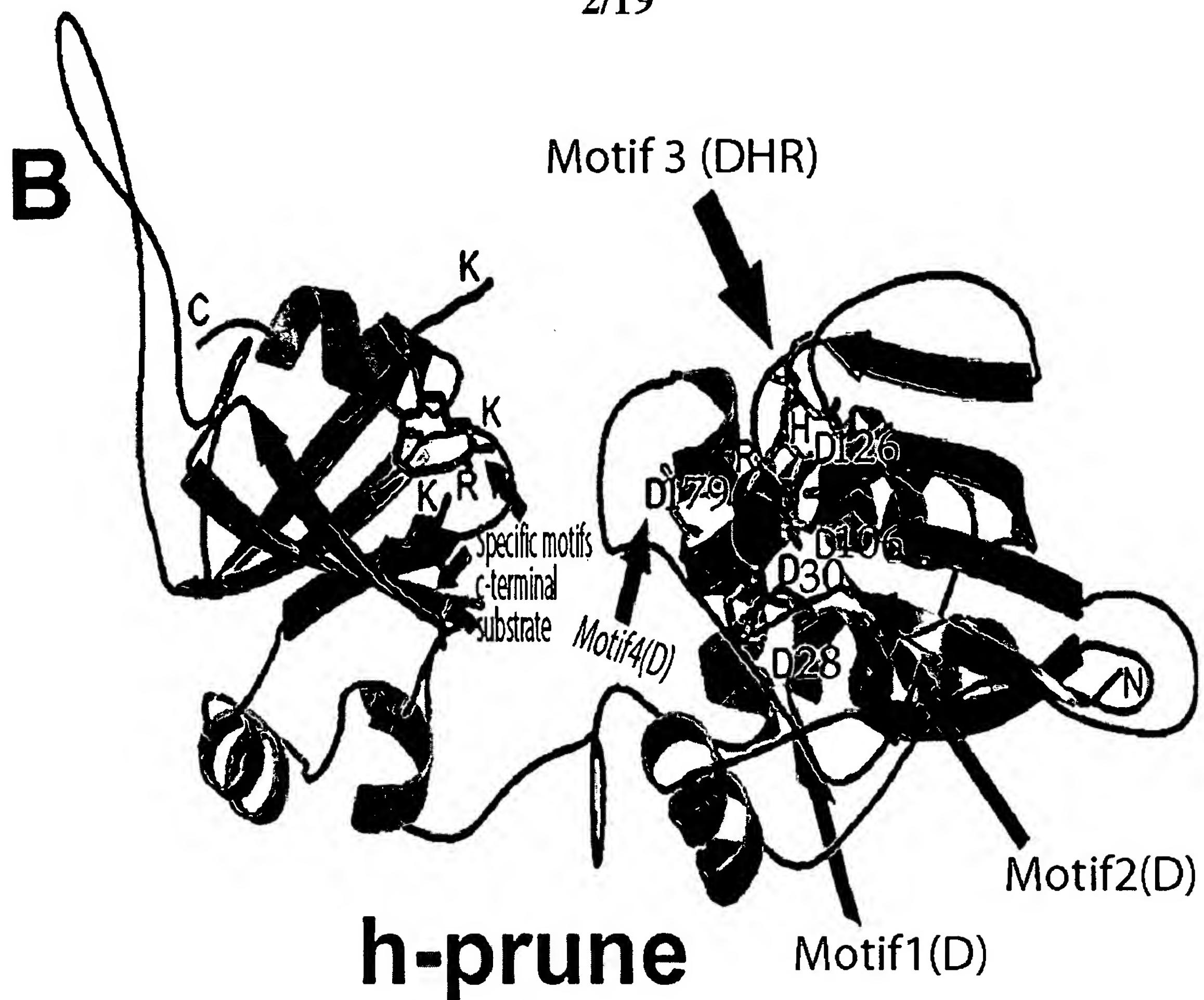
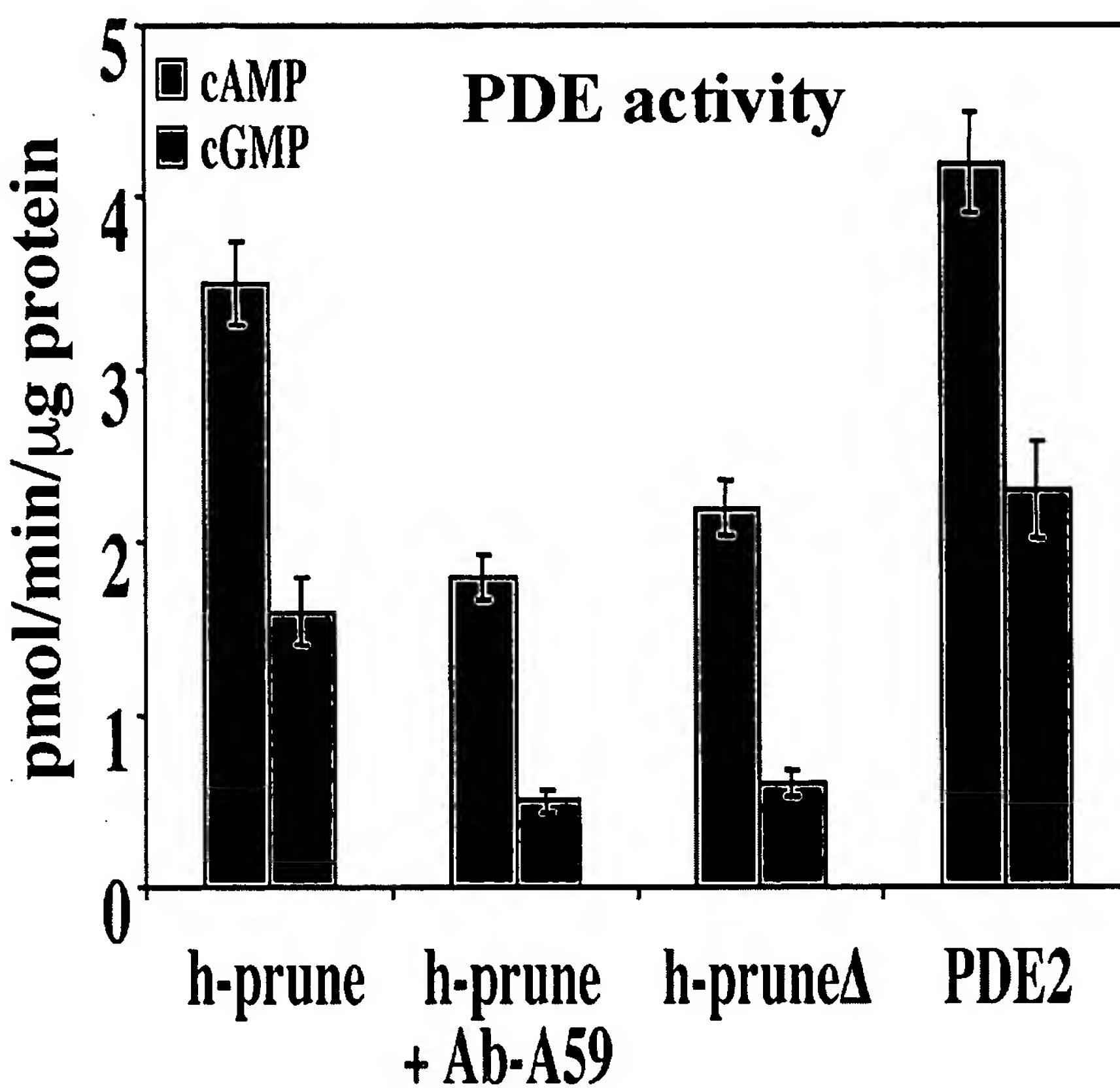
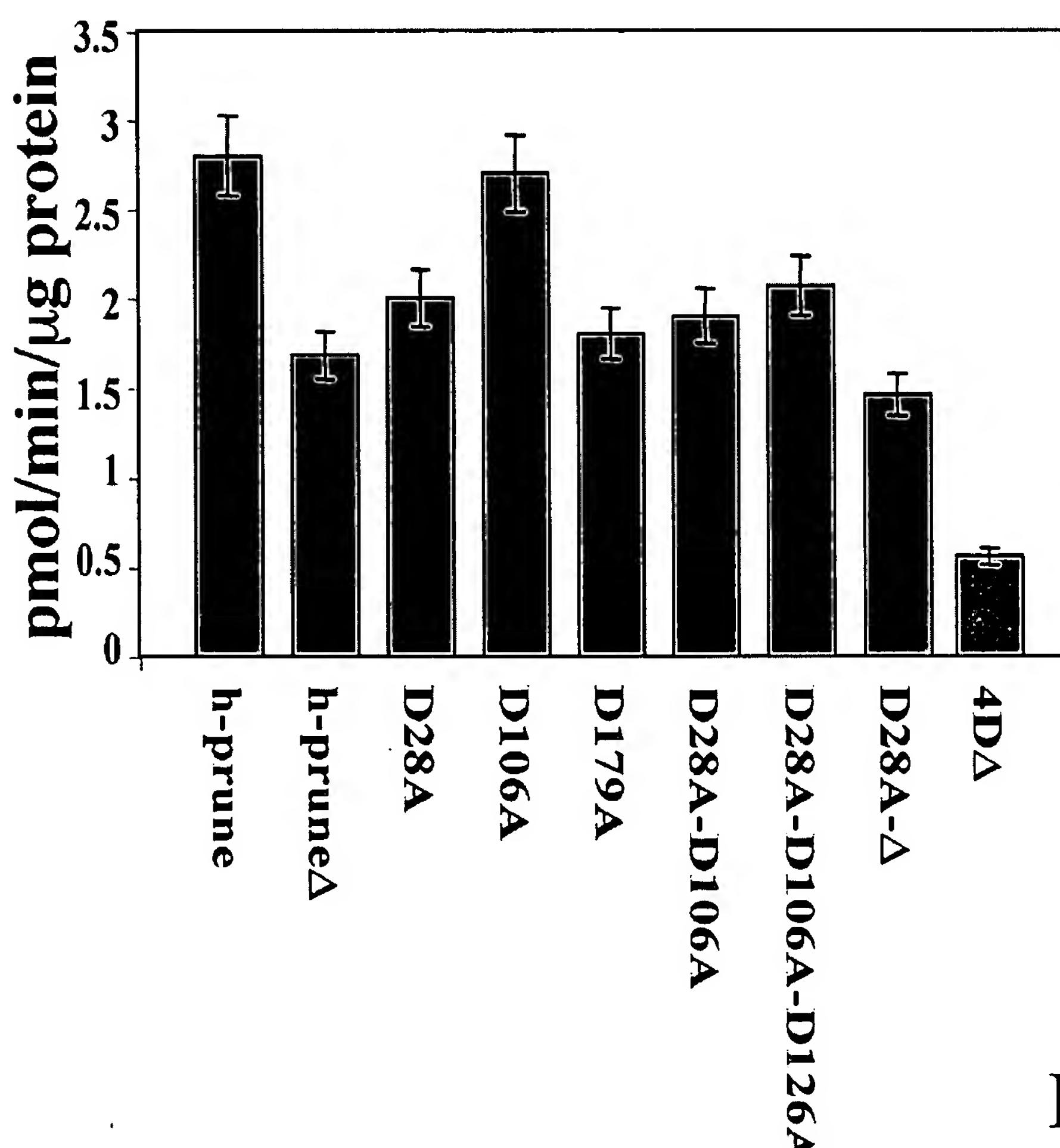


Fig. 1

A**B****Fig. 2**

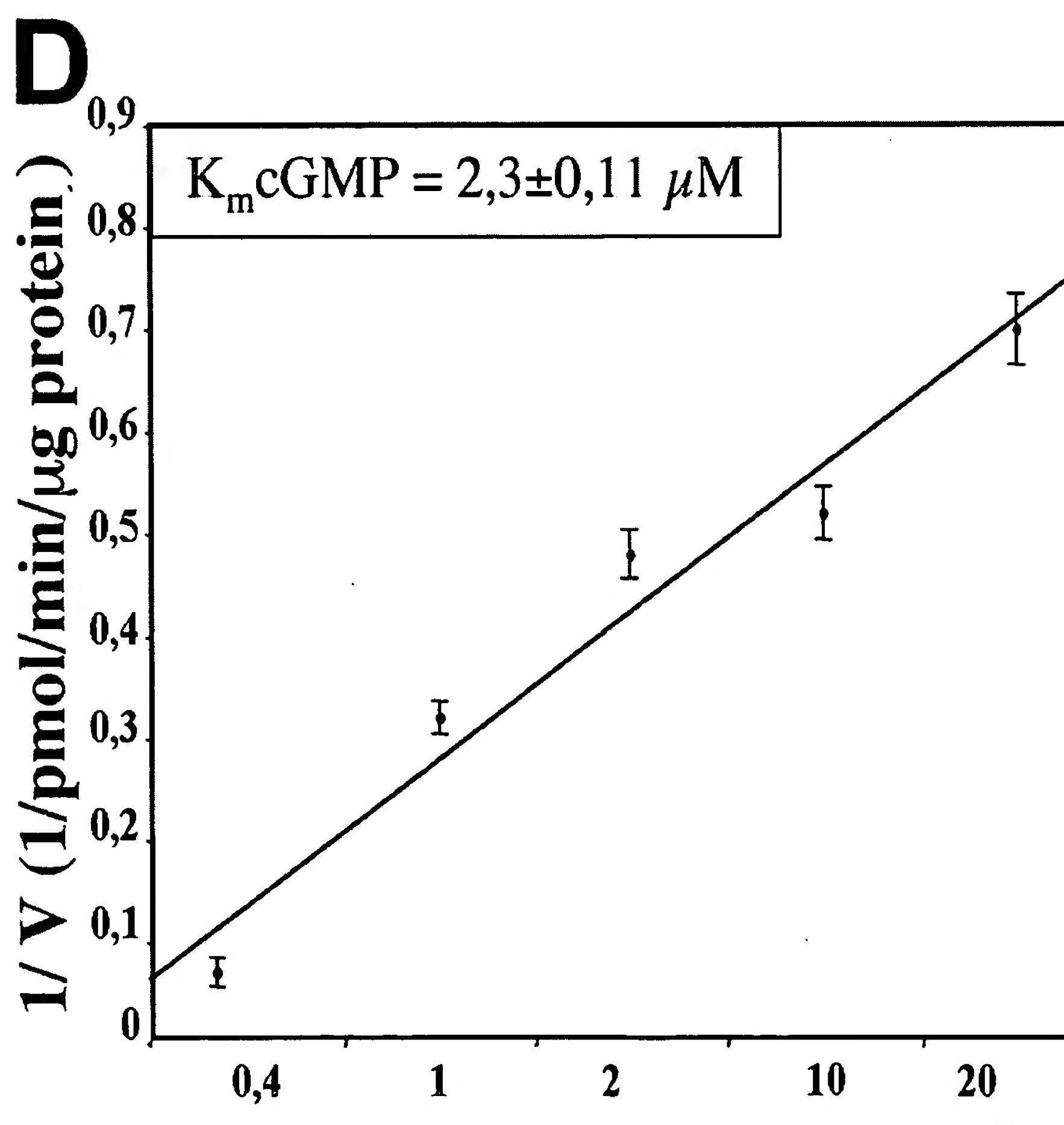
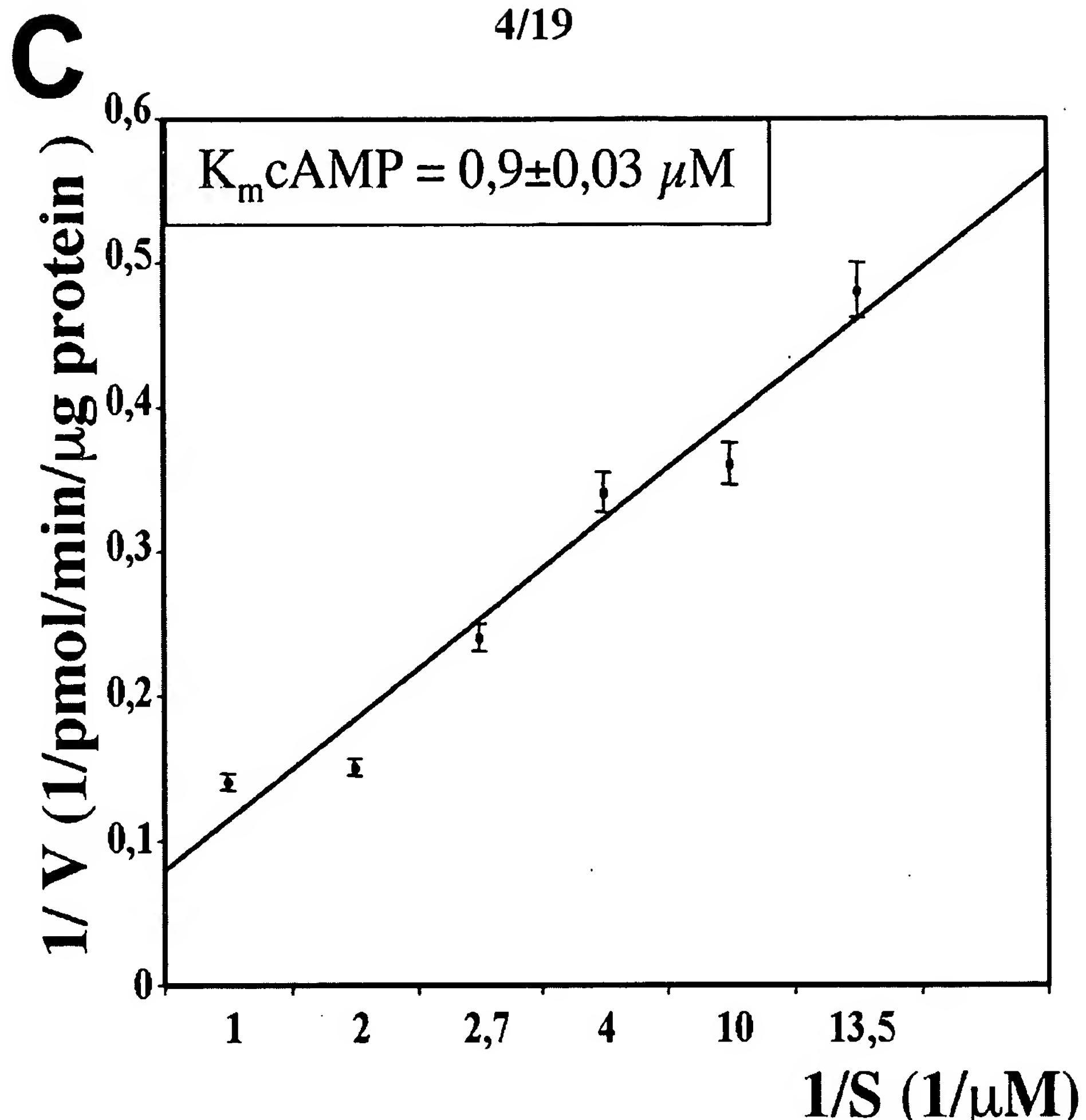


Fig. 2

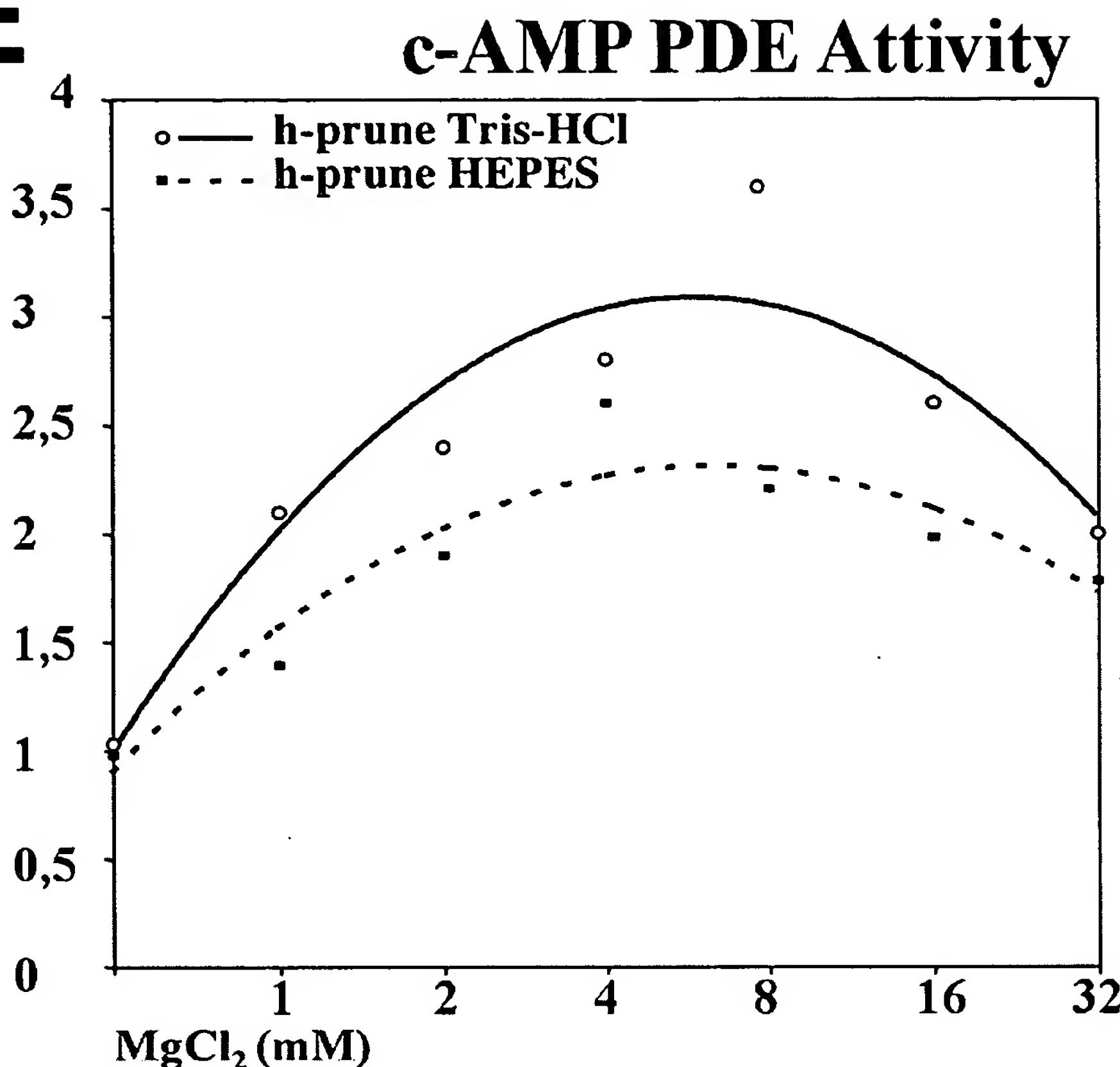
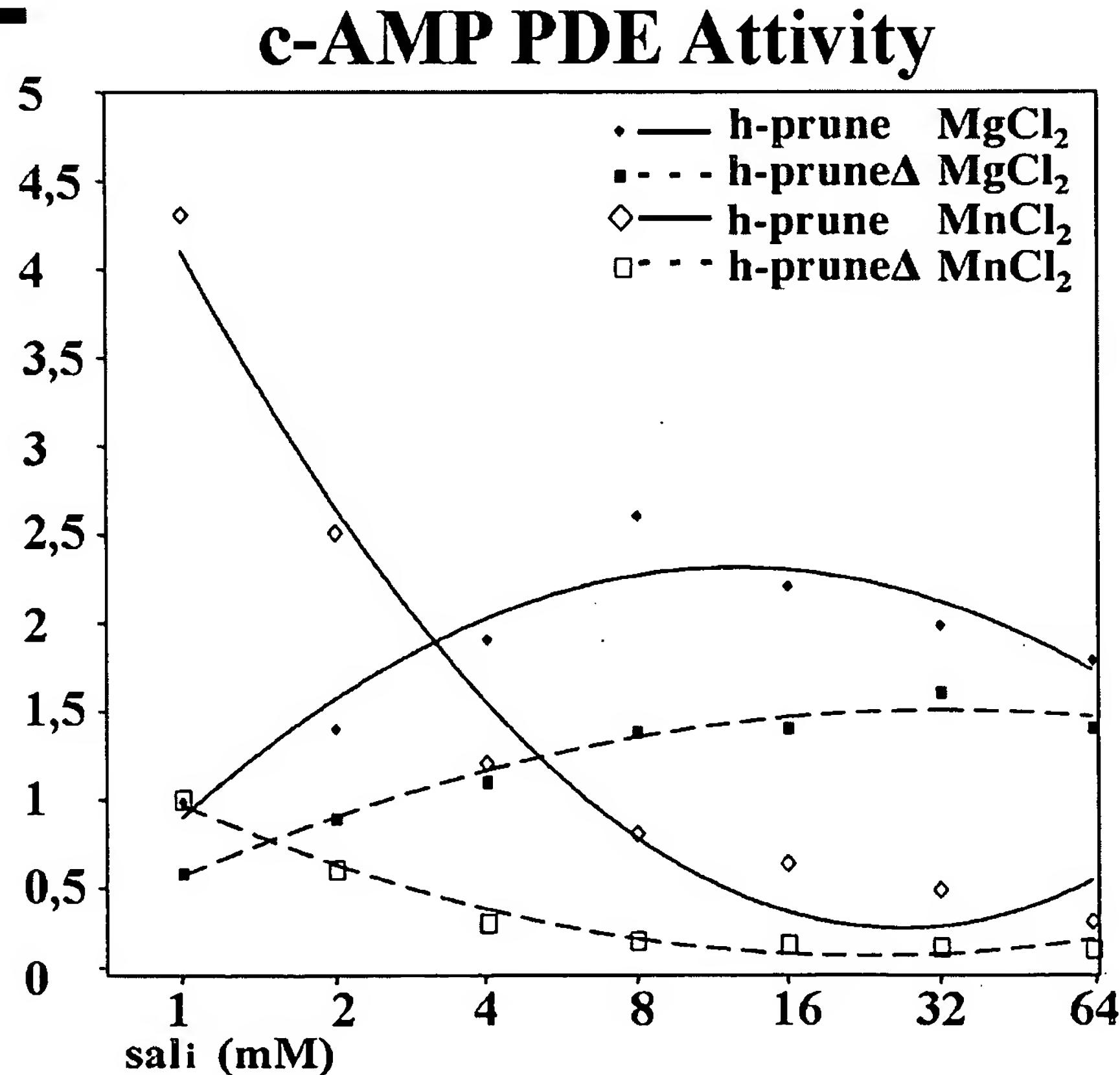
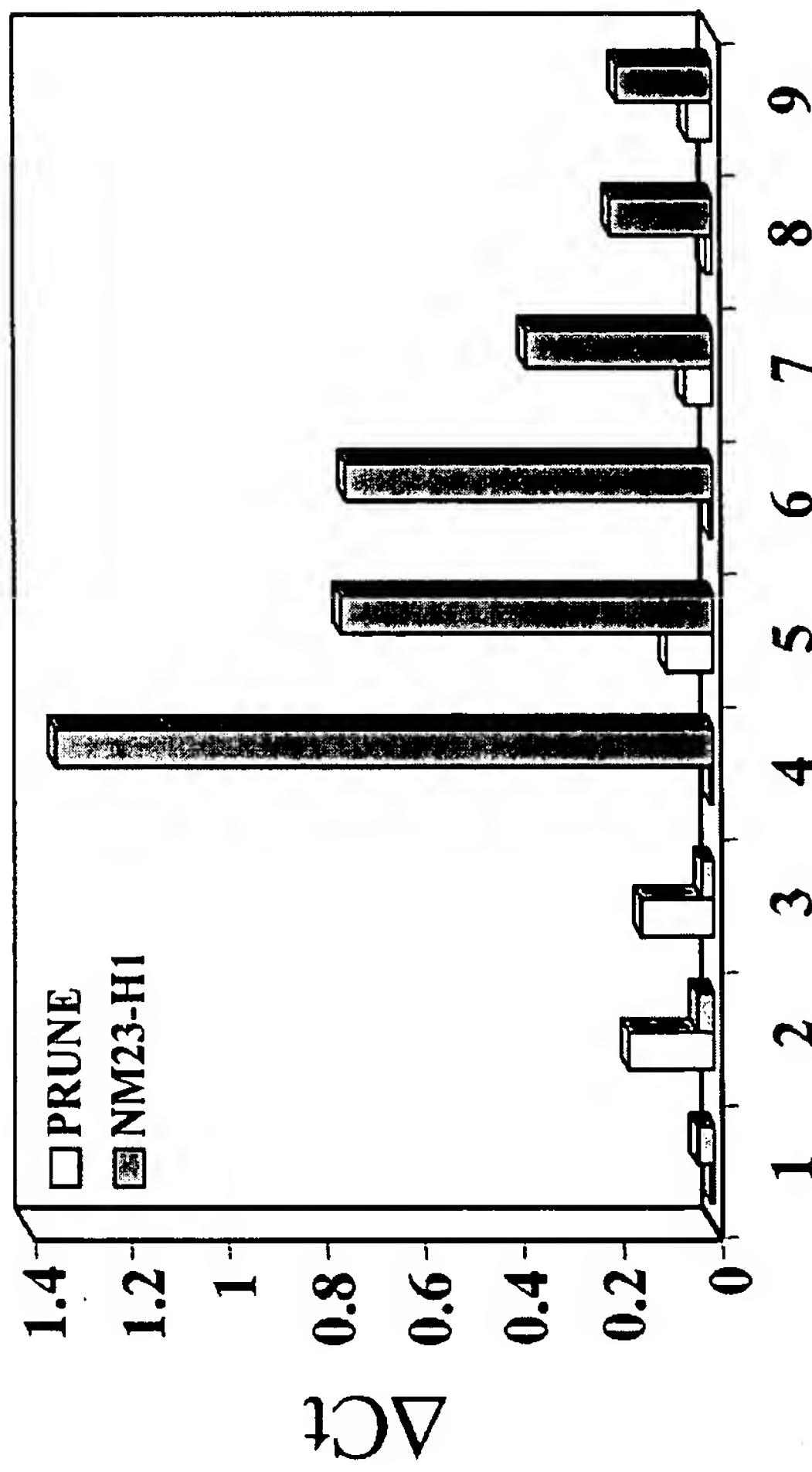
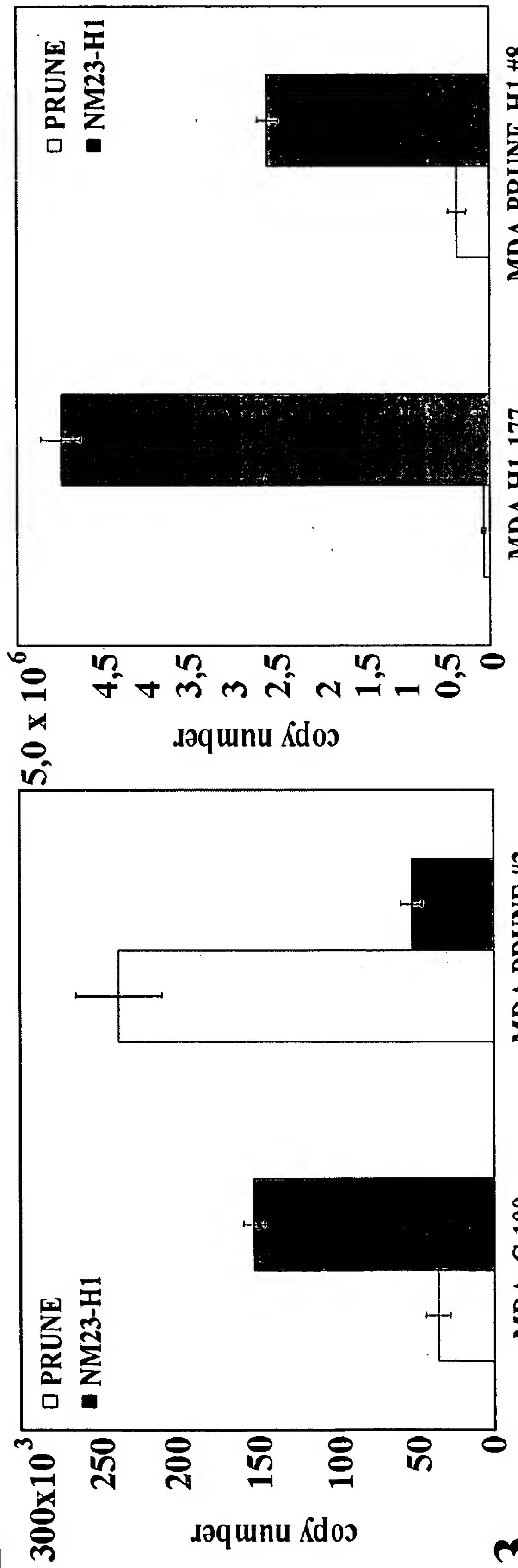
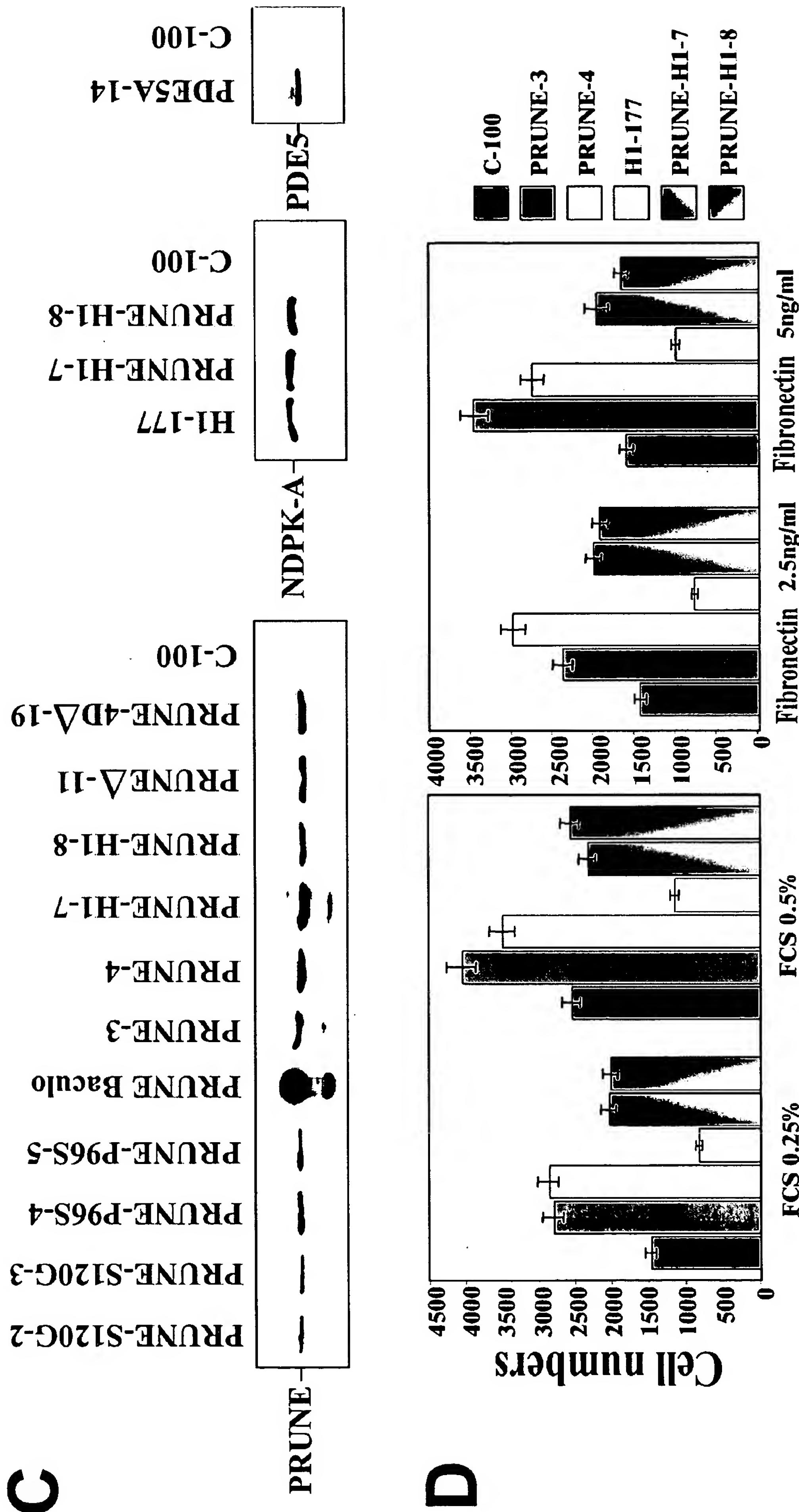
E**F**

Fig. 2

A**B****Fig. 3**

MDA PRUNE-H1 #3 MDA PRUNE-H1 #8

**Fig. 3**

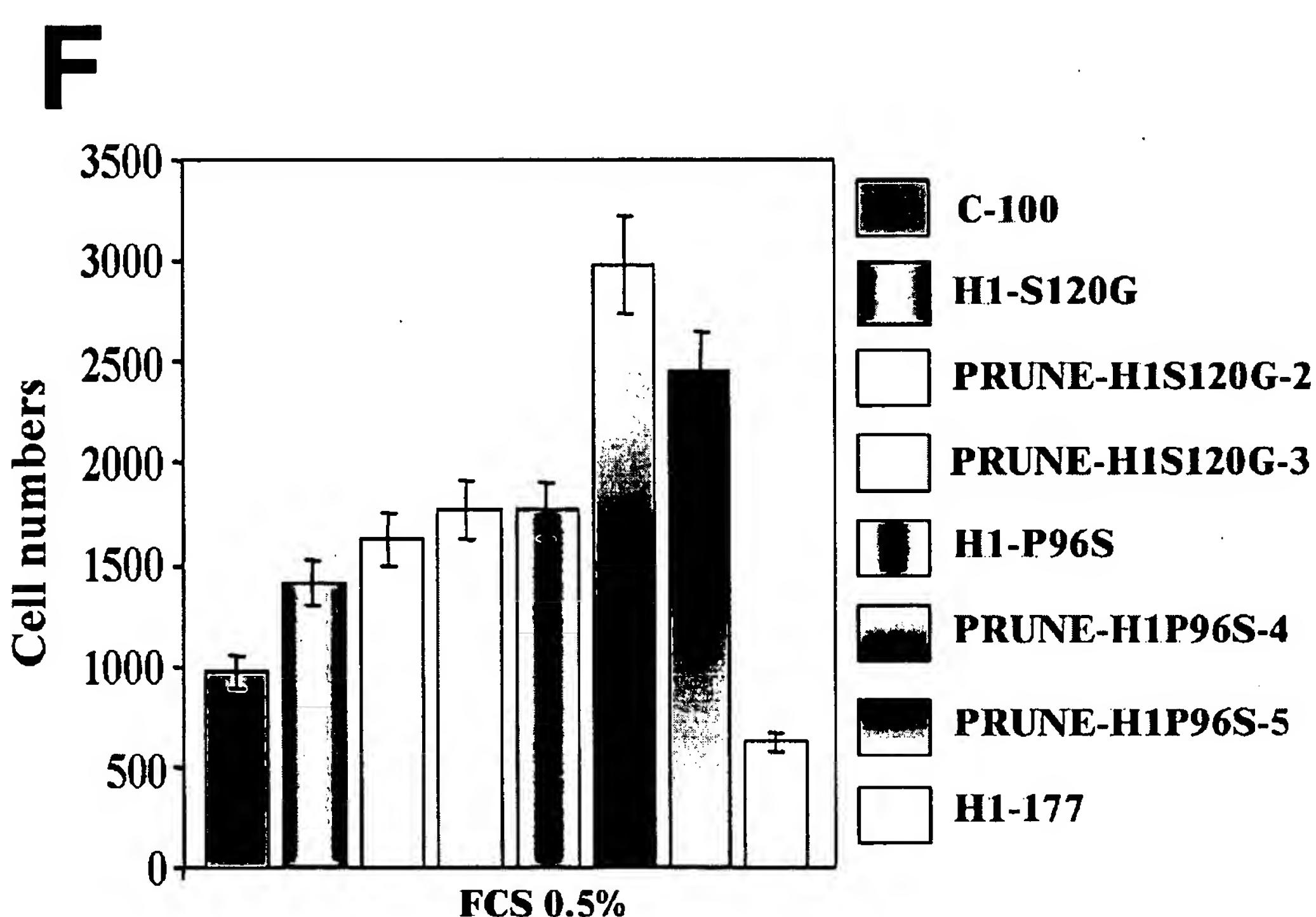
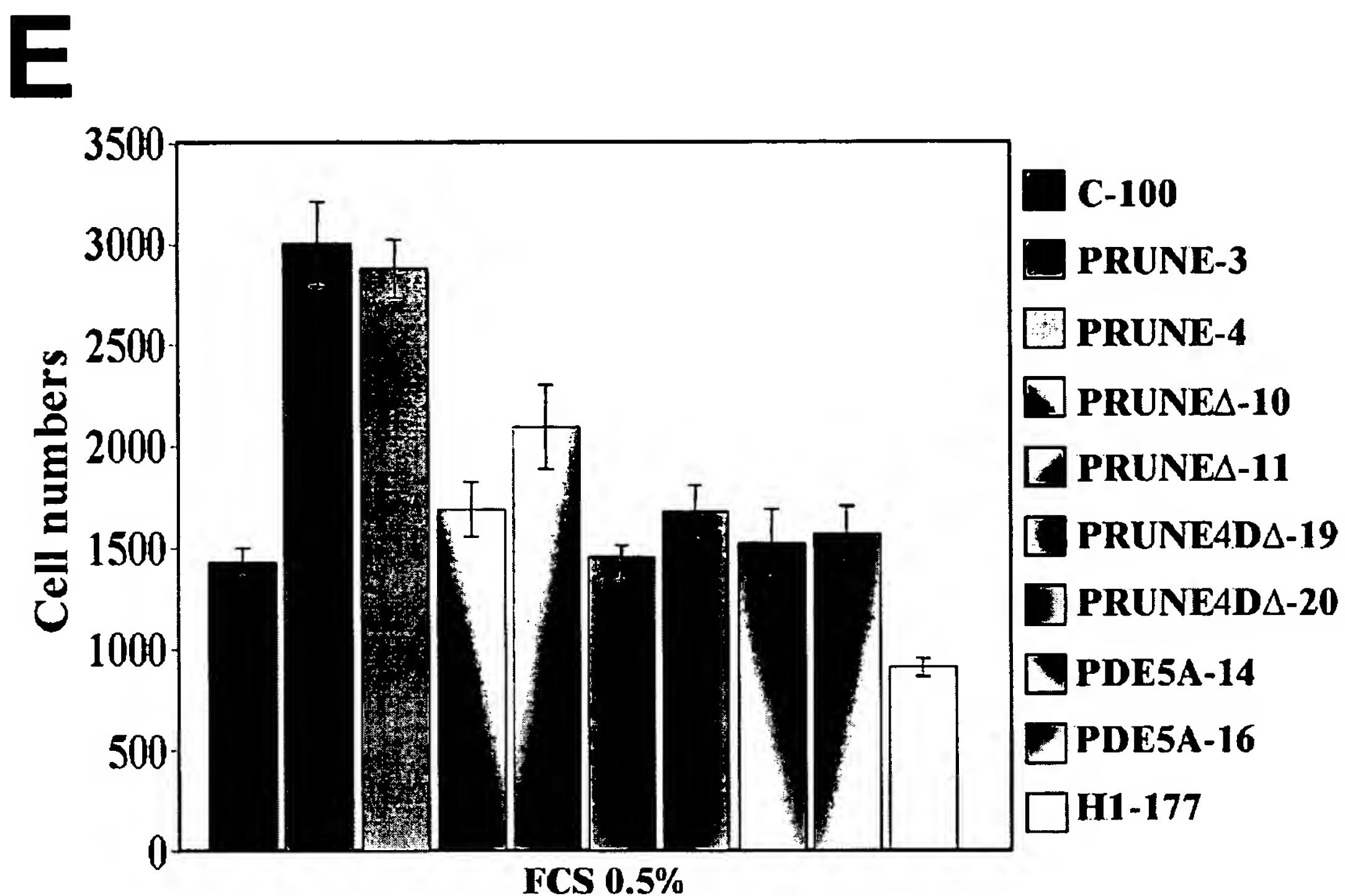


Fig. 3

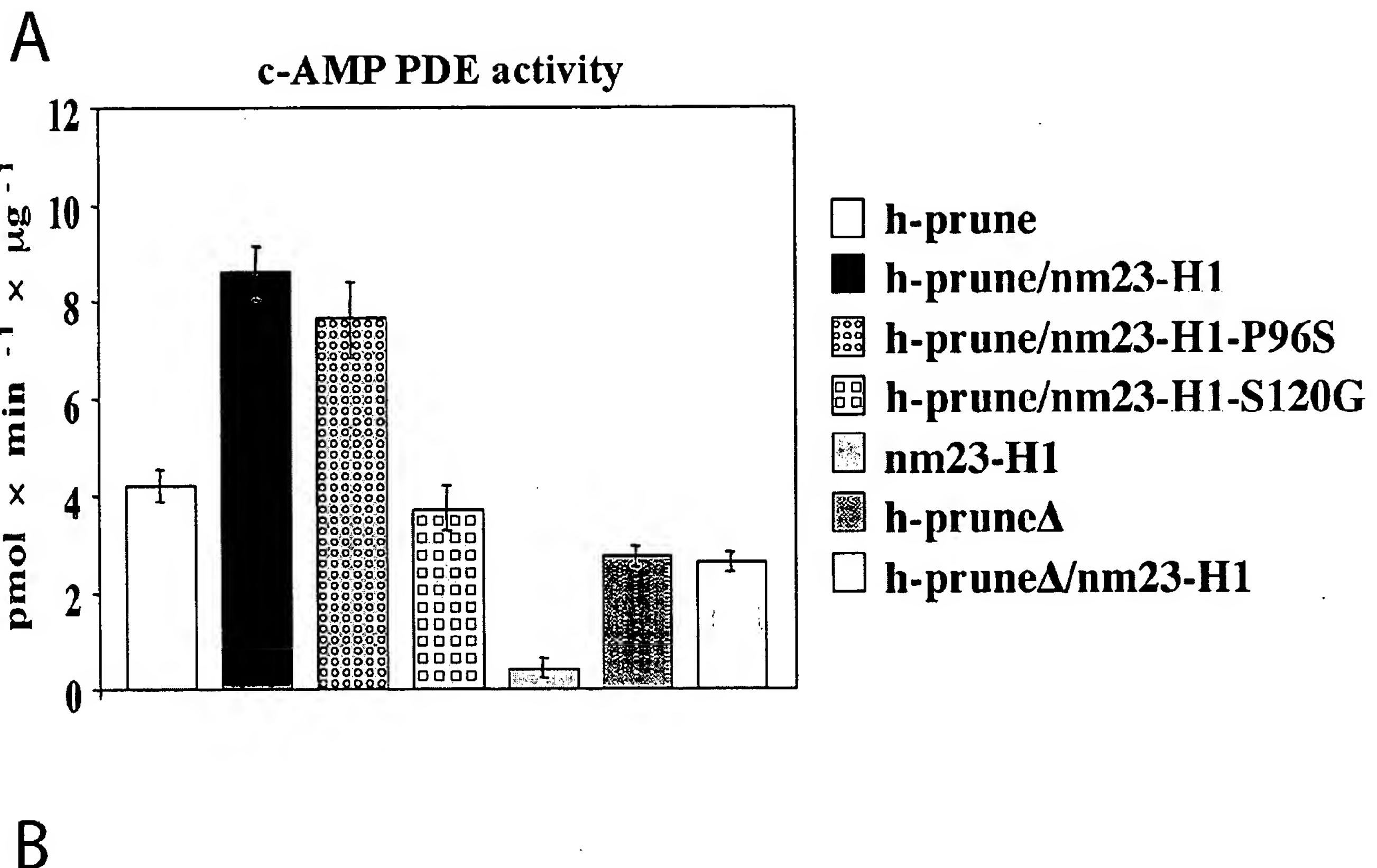
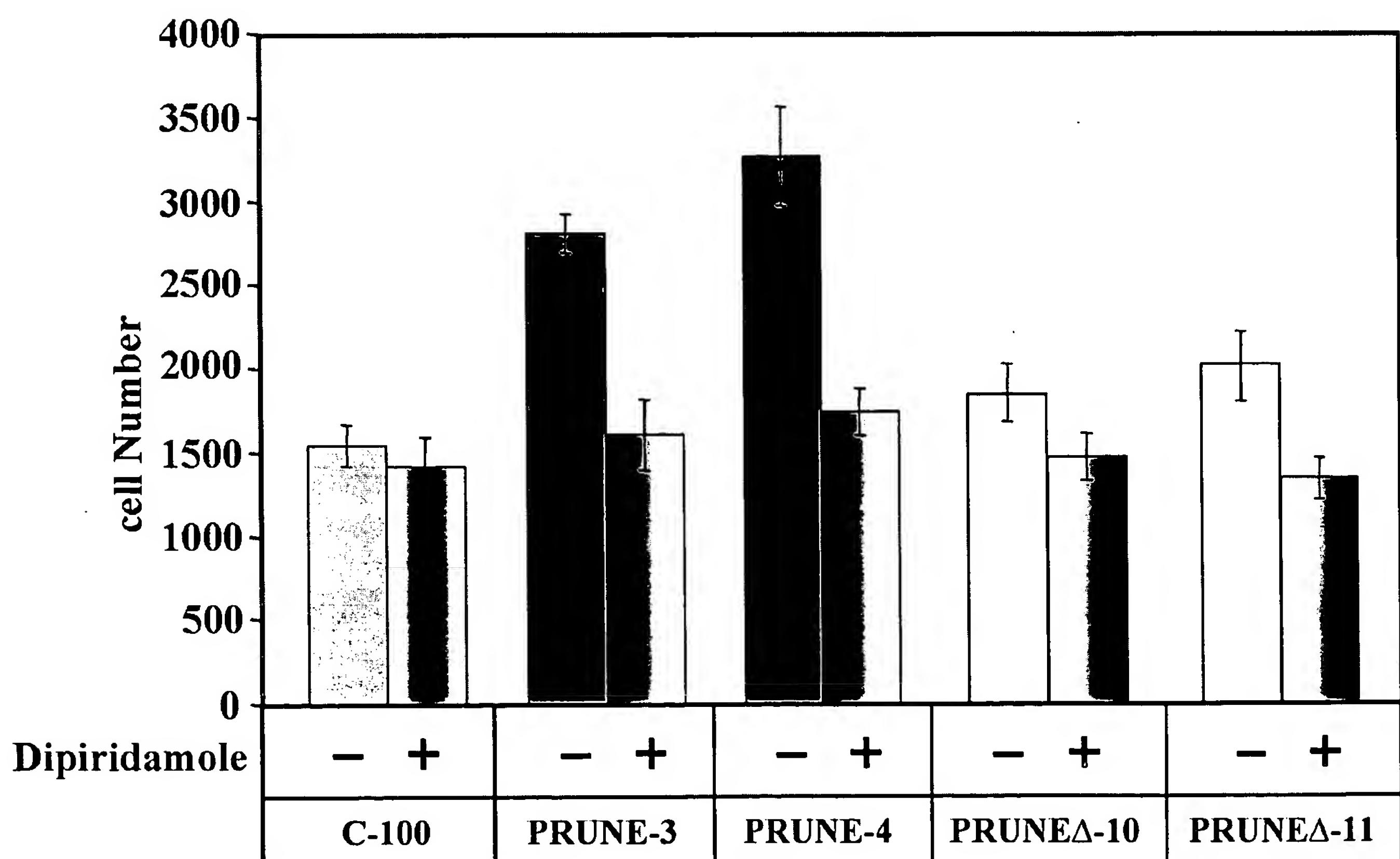
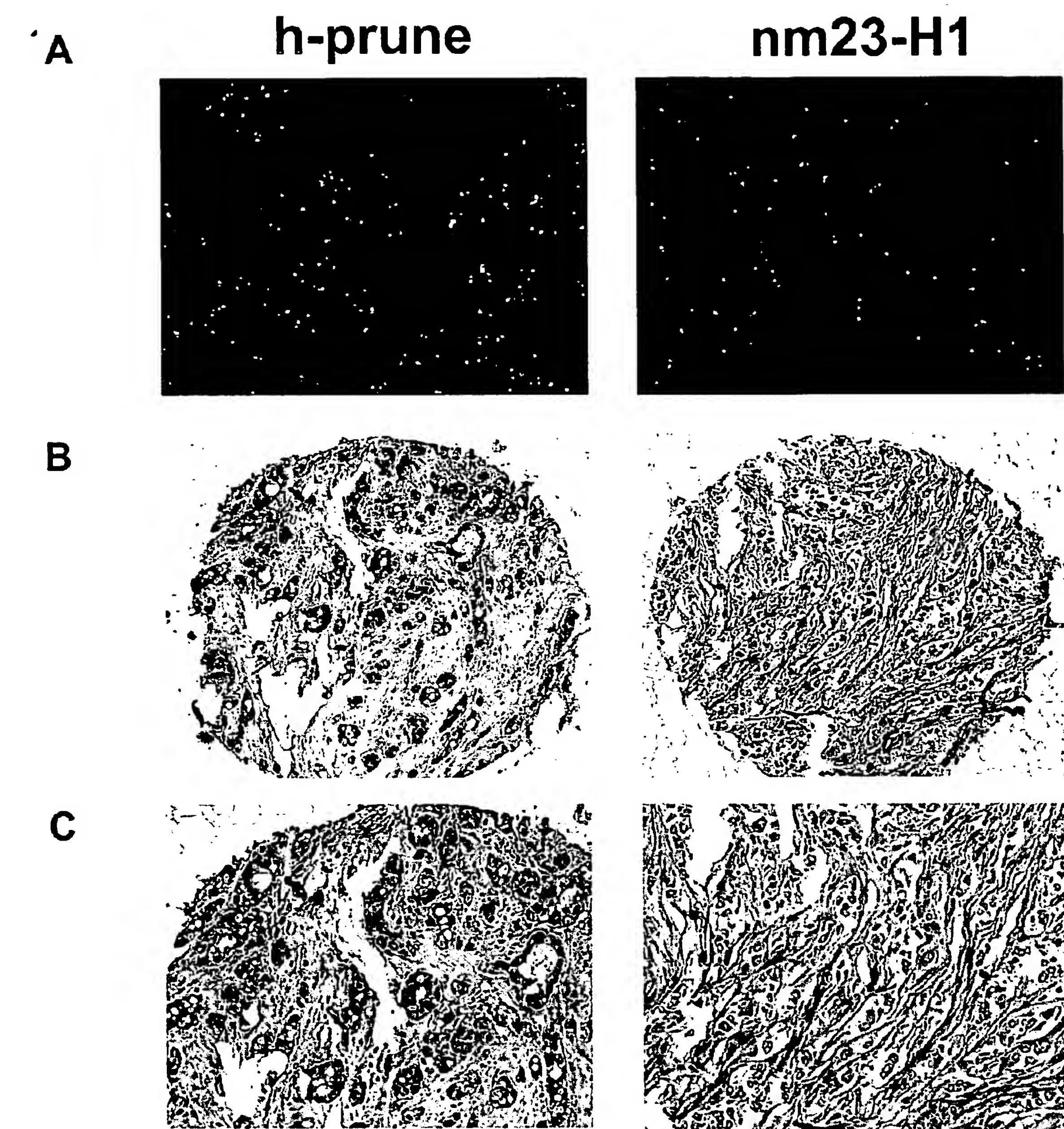


Fig. 4

A

Inibitor	Selective for a PDE type	$IC_{50}\mu M$	h-prune $IC_{50}\mu M$
Cilostamide	PDE3	0.05	>100
Dipiridamole	PDE5/6/9/10/11	0.9/0.38/4.5/1.1/0.37	0.78±0.05
IBMX	not selective	2-59	40.2±0.8
Milrinone	PDE3	1.3	>100
Rolipram	PDE4	2.0	>100
Vinpocetine	PDE1C	8.1	22.3±1.1
Zaprinast	PDE1/5/6	6.9/0.76/0.15	>100
Sulindac	cGMP PDEs	—	>100

B**Fig. 5**



D

Immunohistochemical (IHC)	IHC Grade	Fish analysis			
		PAC h-prune (1q21.3)		PAC nm23-H1 (17q21)	
		Disomy	Trisomy or more	Disomy	Trisomy or more
h-prune	+++/++	7 (12%)	22 (37%)		
	+/0	30 (51%)			
nm23-h1	+++/++			1 (2%)	
	+/0			54 (98%)	
analyzed cases TNM1		59		55	

Fig. 6

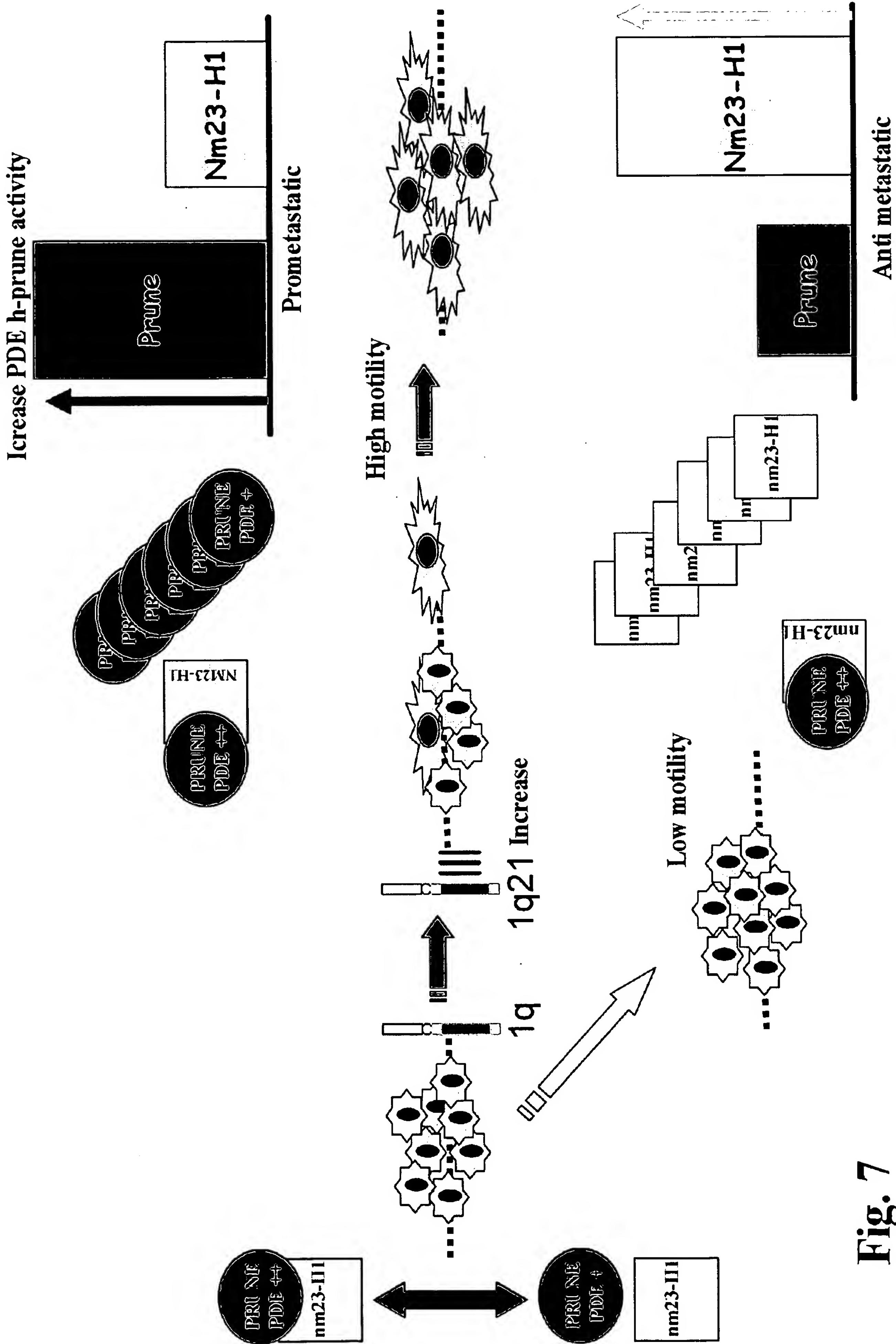
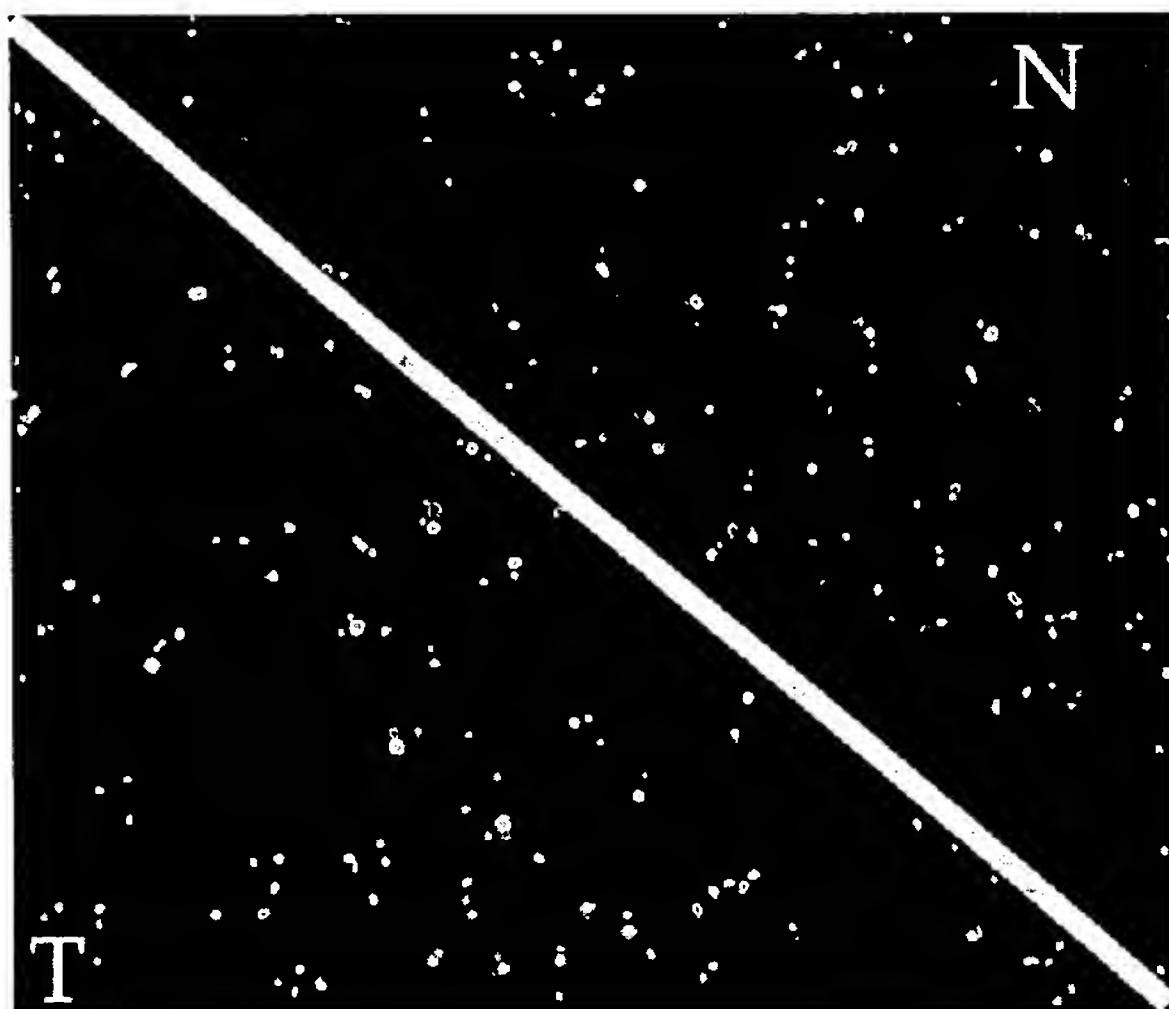
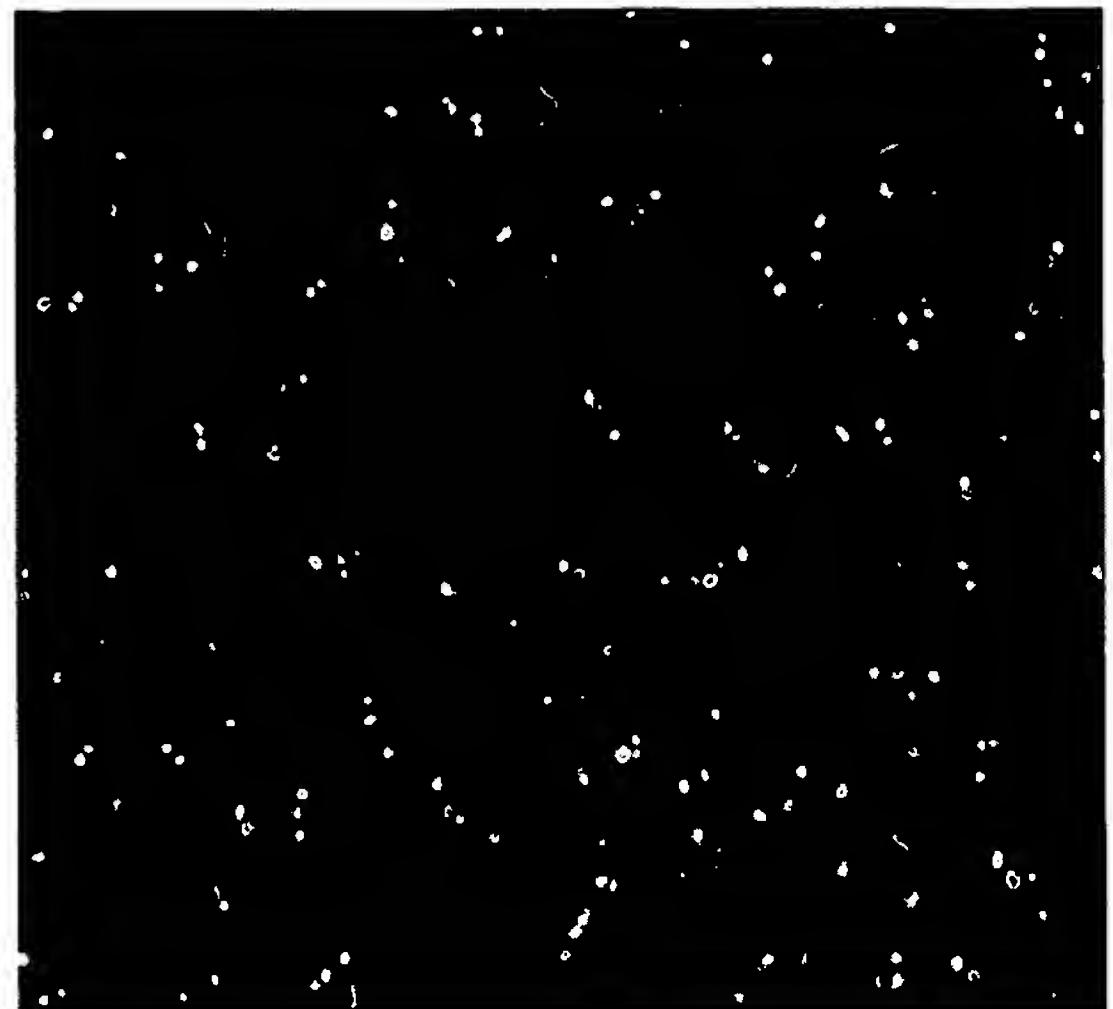
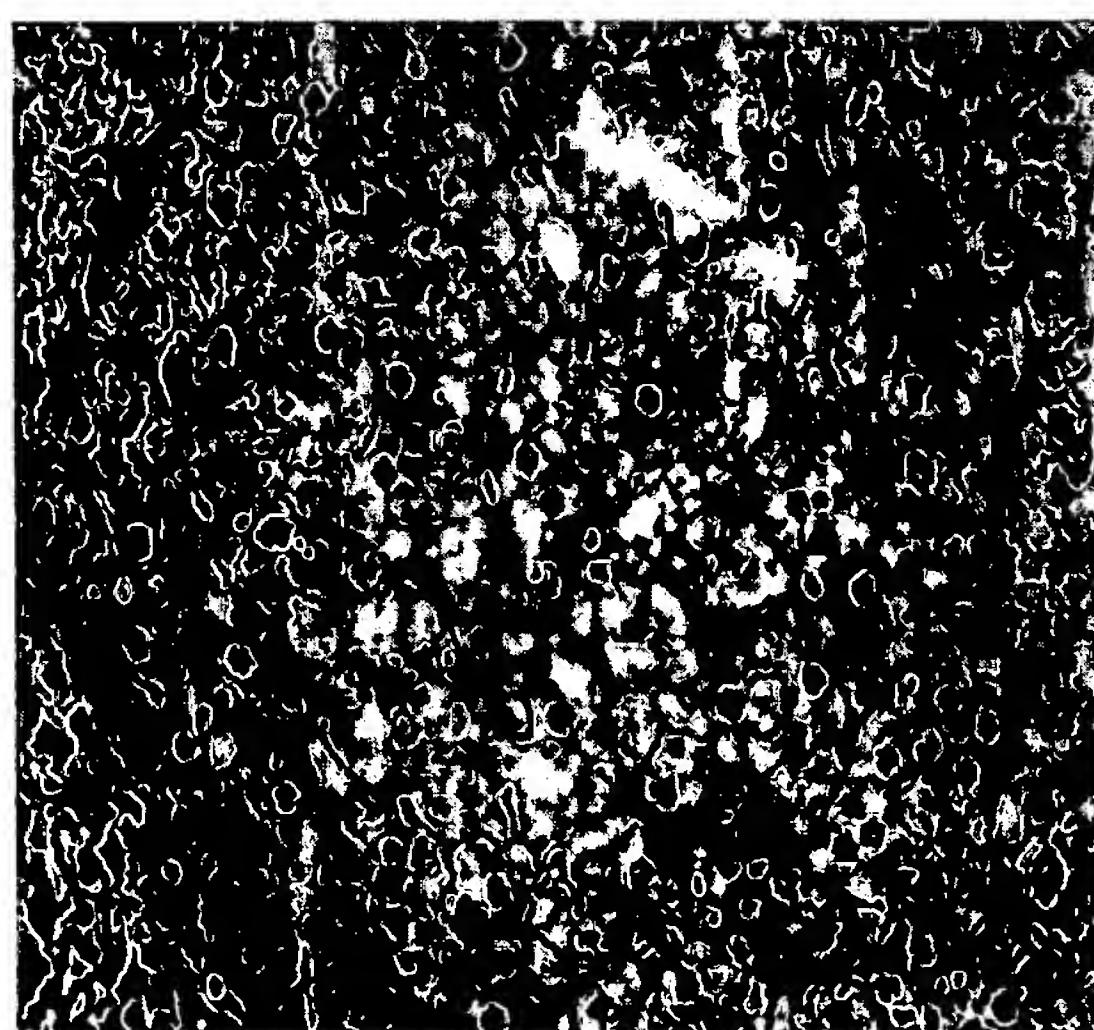


Fig.

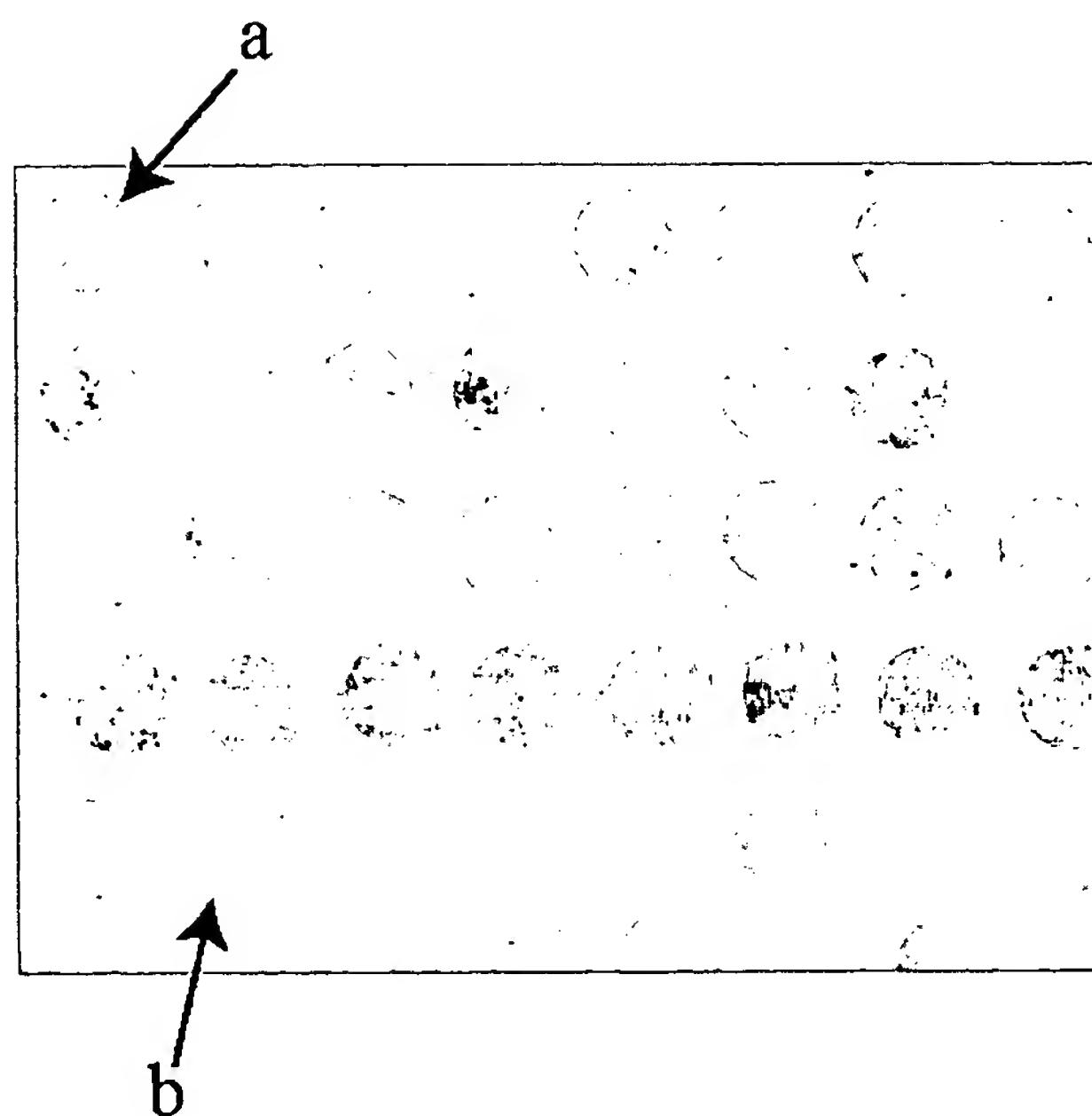
A

Normal and tumoral tissue

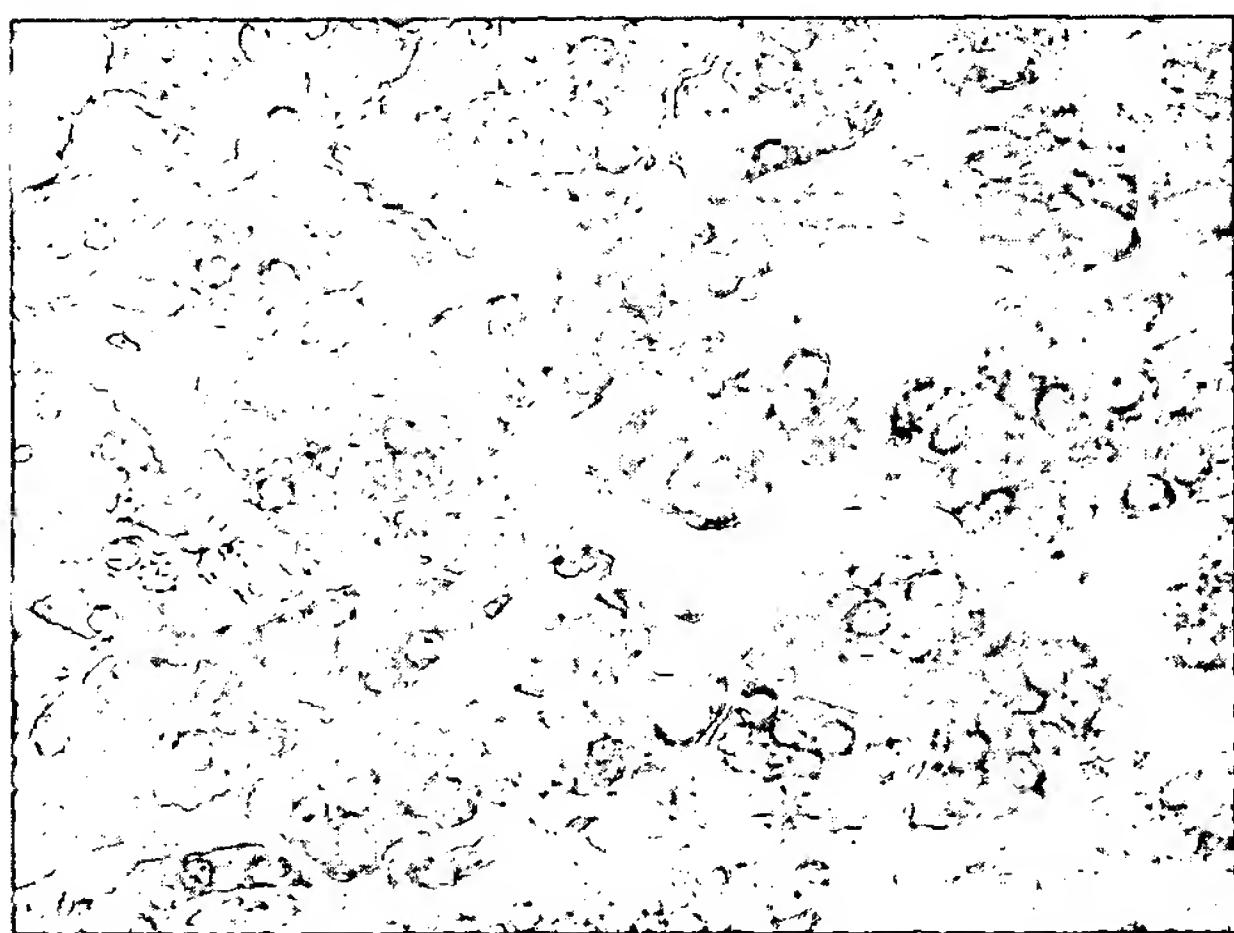
Tumoral tissue
(not metastatic)**B**

Normal tissue

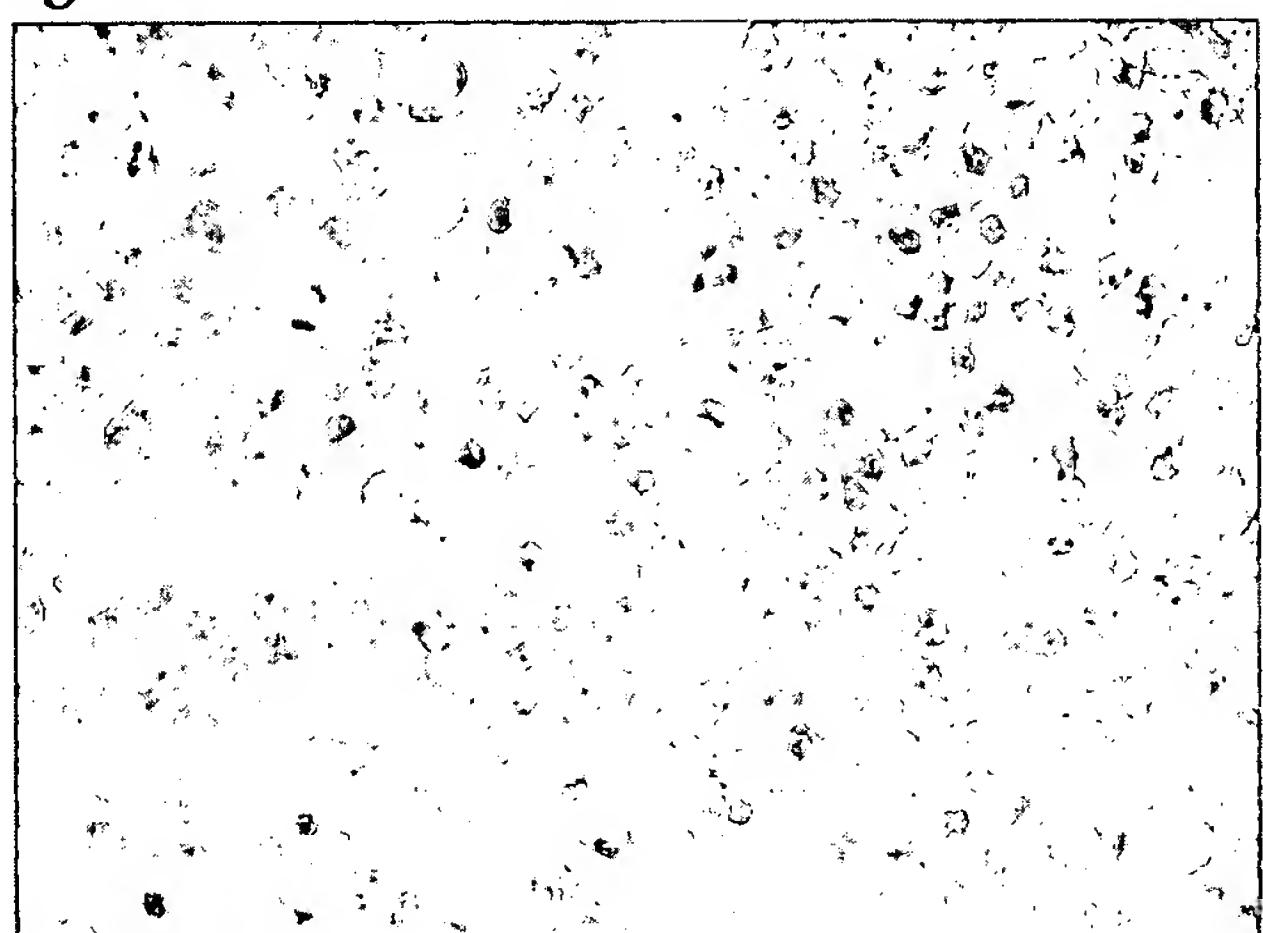
Tumoral tissue
(not metastatic)



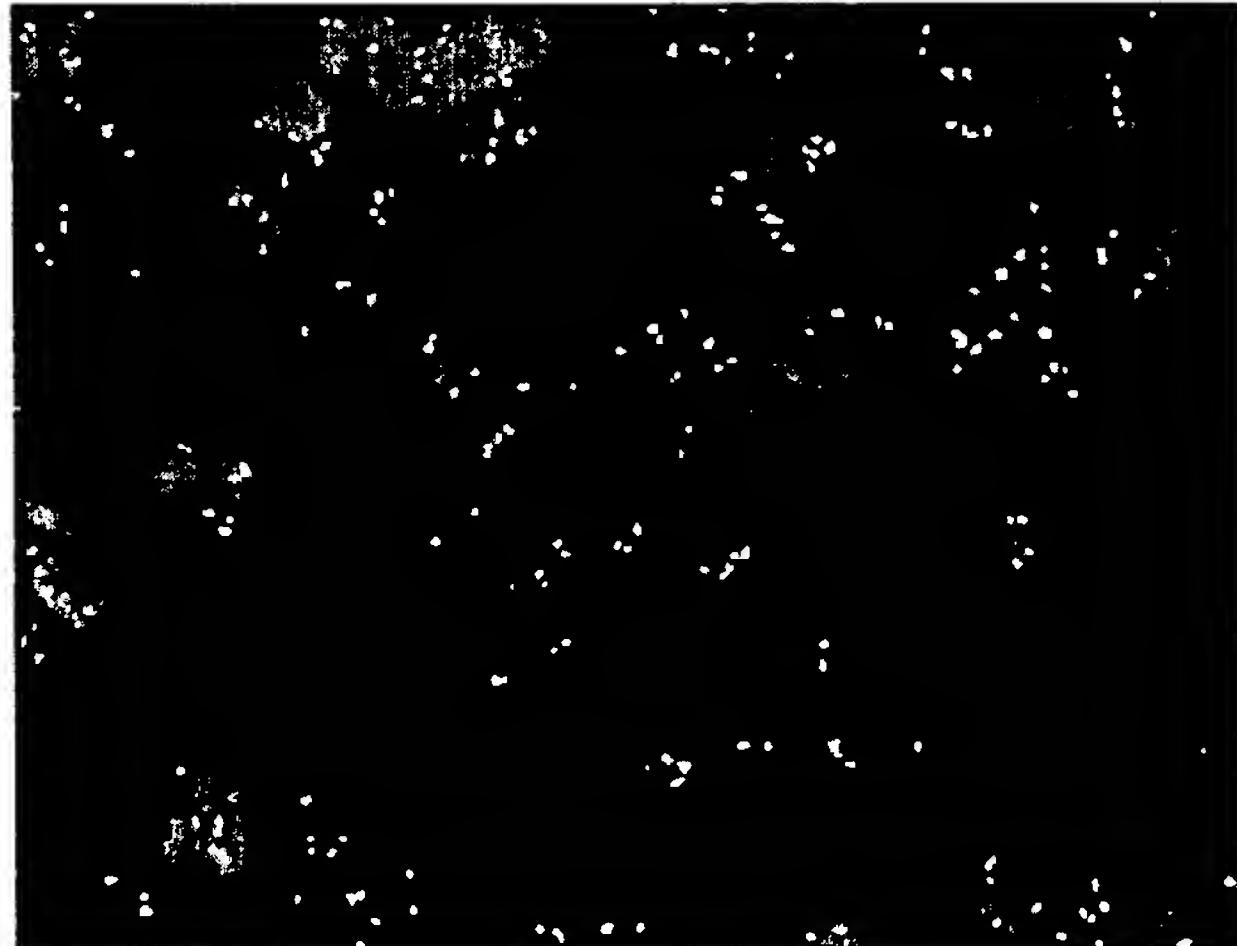
a



b



A)

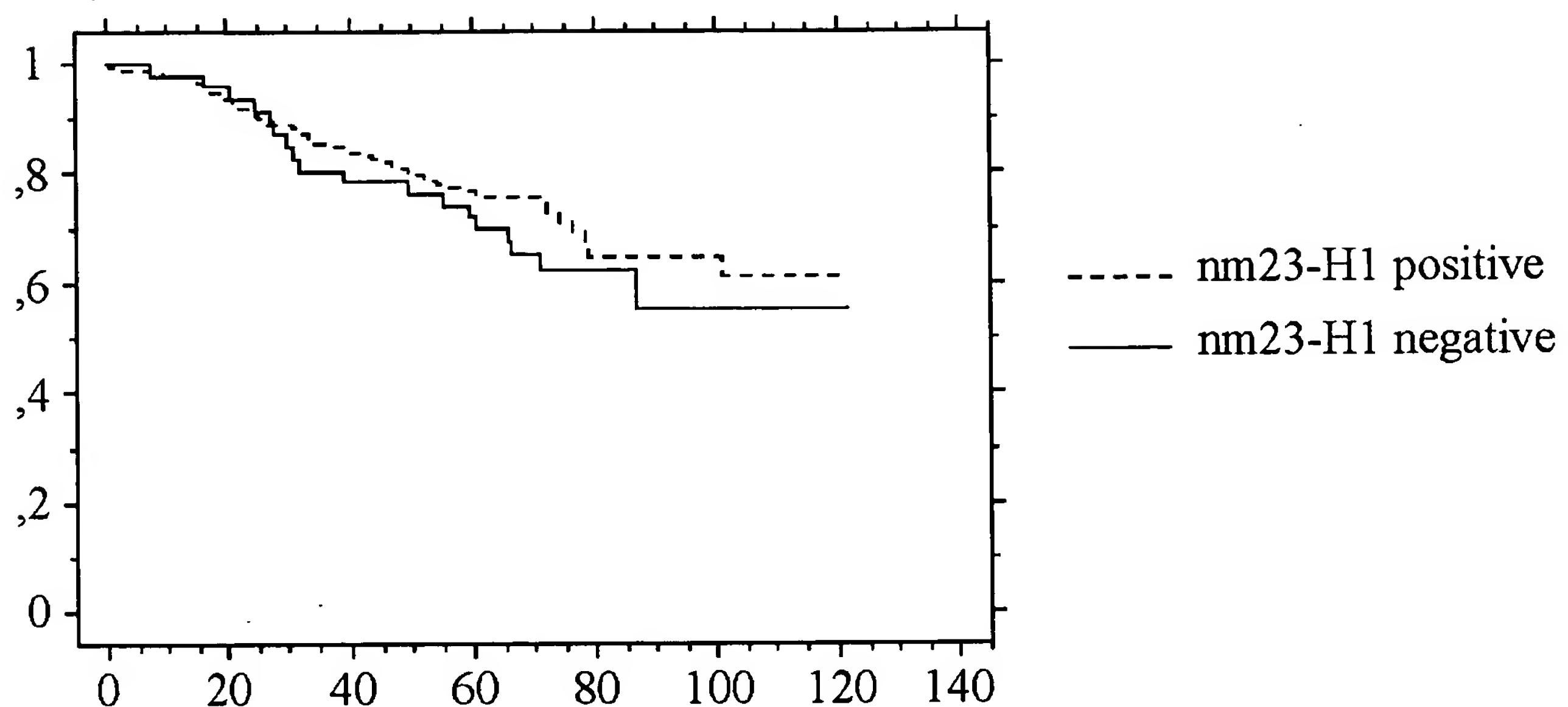


B)

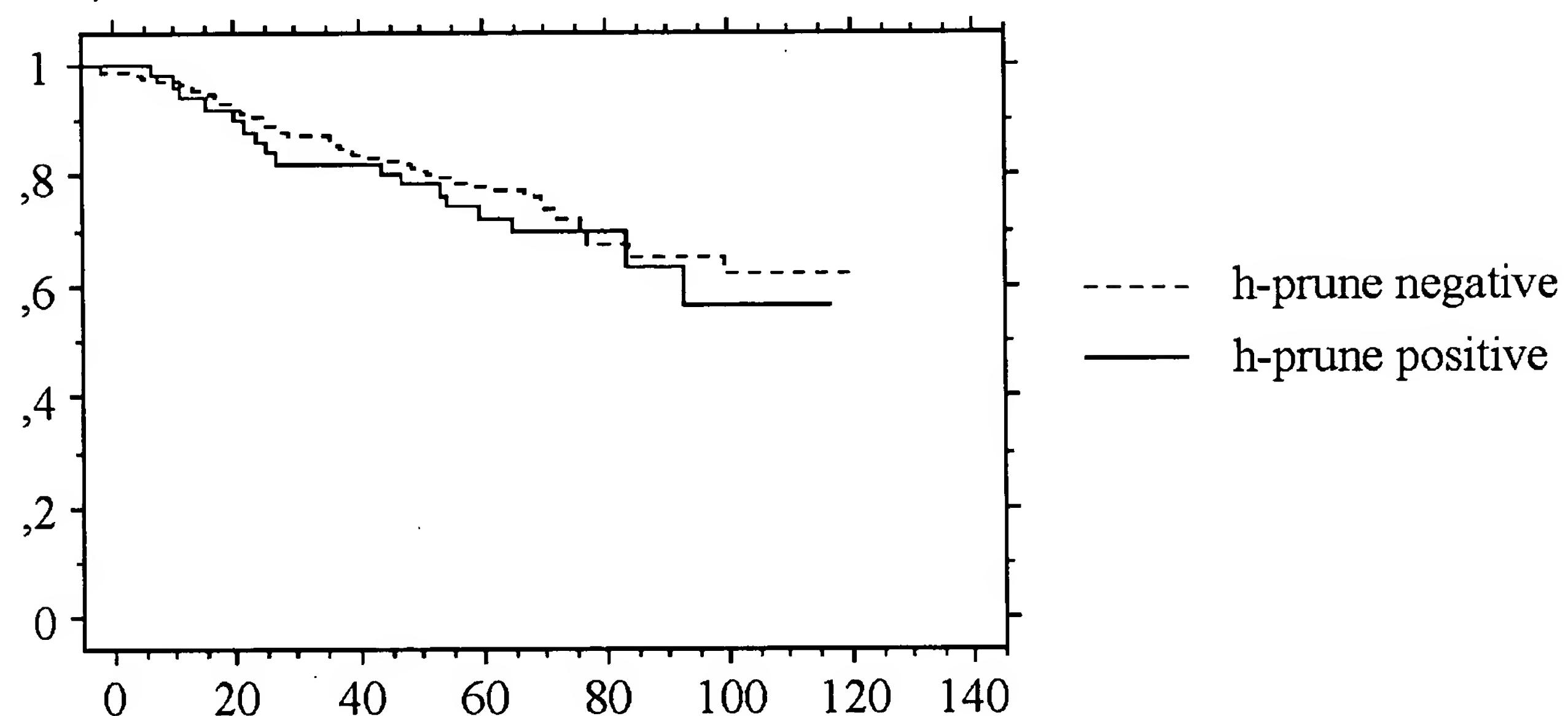
Fig. 9

A)

15/19



B)



C)

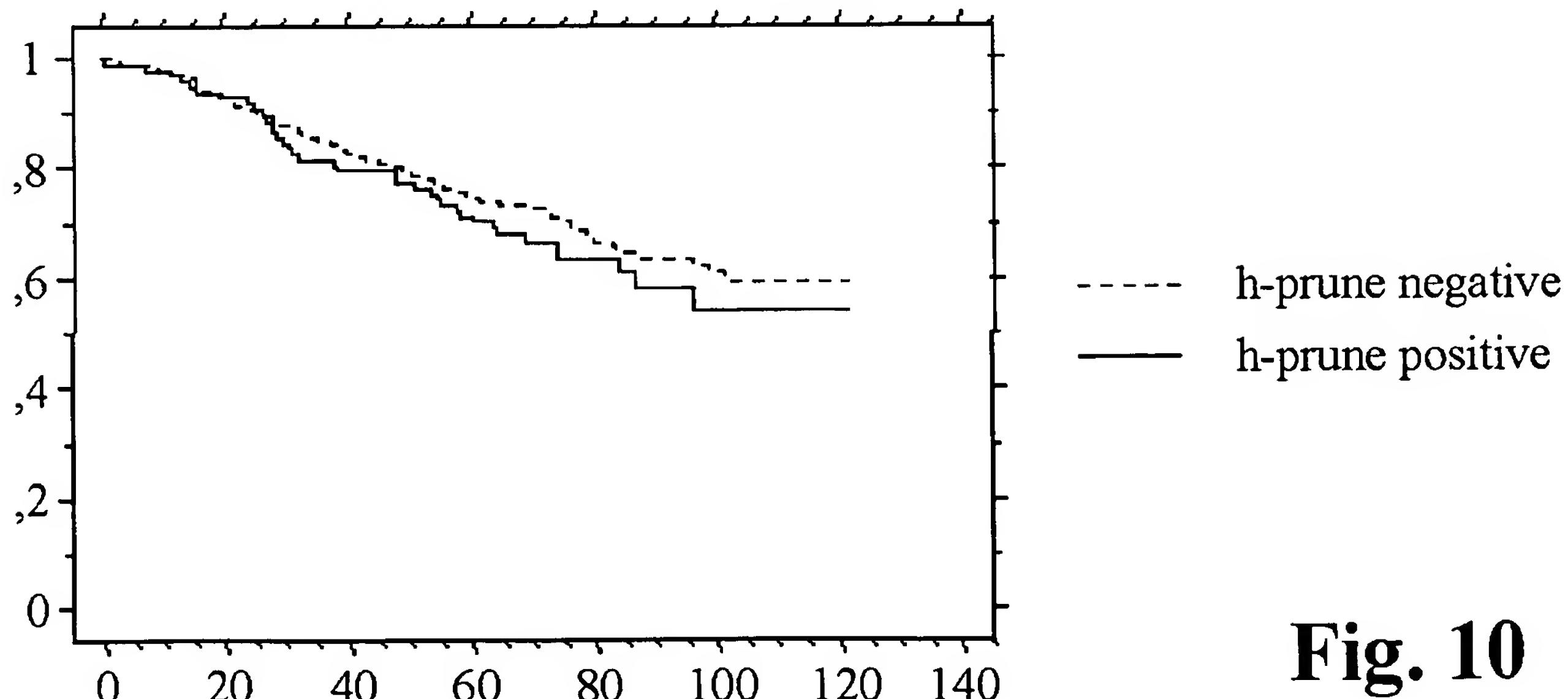
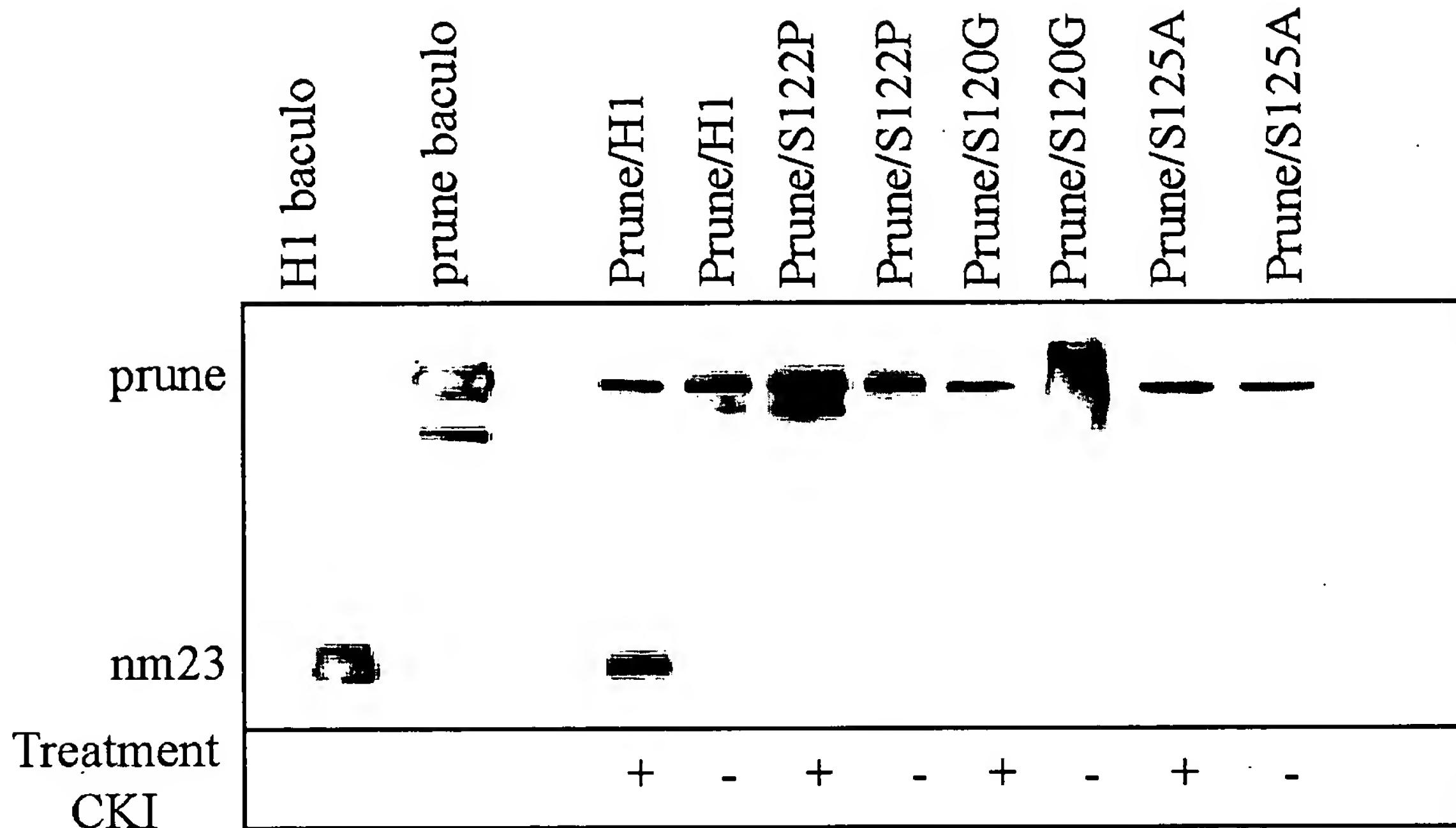


Fig. 10



A)

MYDVPDYASLGSPVEMA
 NLERTFIAIKPDGVQRGLV
 GEIIKRFEQKGFRLVAMK
 FLRASEEHLKQHYIDLKD
 RPFFPGLVKYMNSGPVVA
 MVWEGLNVVKTGRVML
 GETNPADSKPGTIRGDFCI
 QVGRNIIHGSDSVKSAEK
 EISLWFKPEELVDYKSCA
 HDWVYE

B)

Fig. 11

Voyager Spec #1 MC[BP = 1344,6 21449]

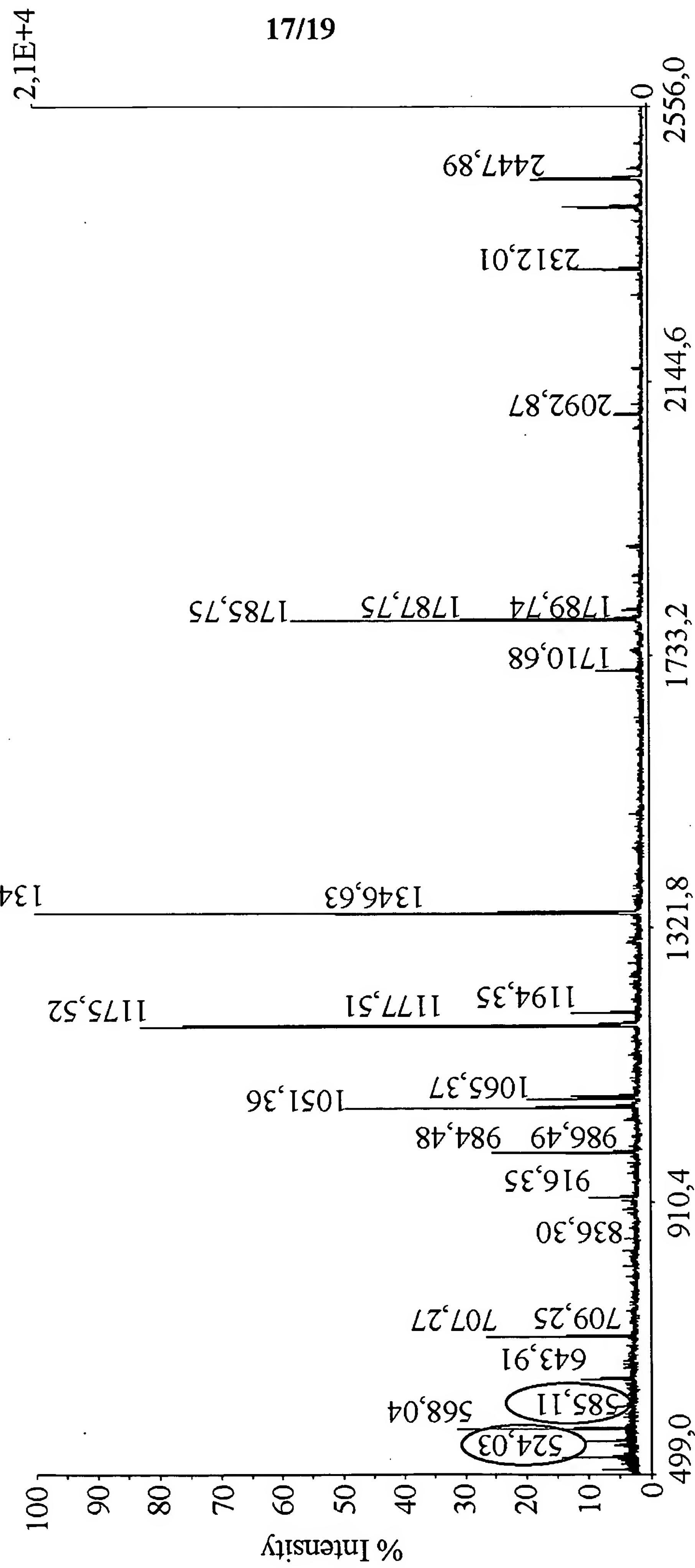


Fig. 11 C

A

	1	2	3	4
CKI δ	+	+	-	-
Isoform Nm23	H1	H2	H1	H2

nm23 → 

B

IC261	0h	2h	4h	6h	8h	0h
CIP	—	—	—	—	—	+
Phosphorecated nmZH1						
Total nm23H1						

C

	1	2	3	4	5
IC261 μMol		50	200	—	

h-prune → 

nm23H1 → 

Fig. 12

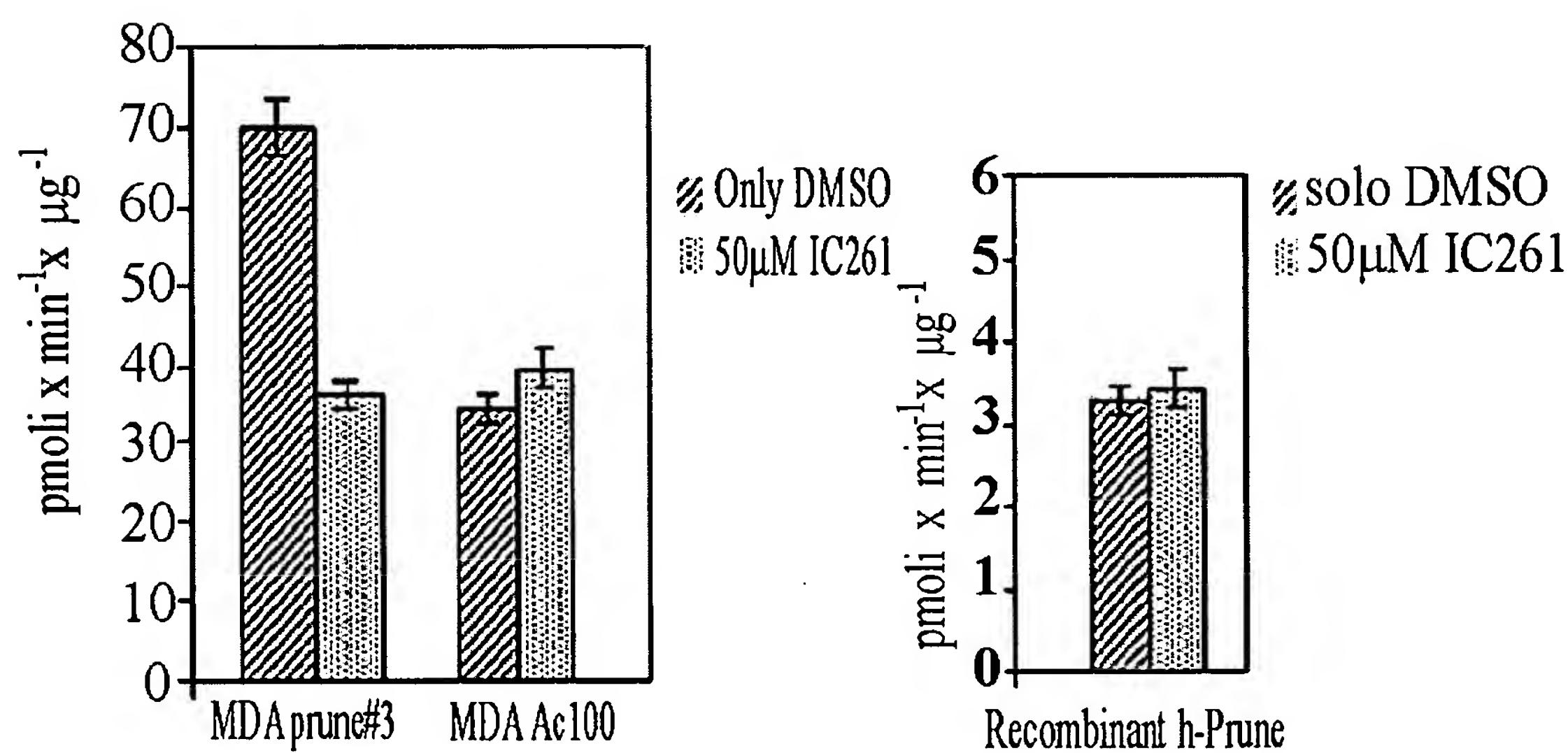
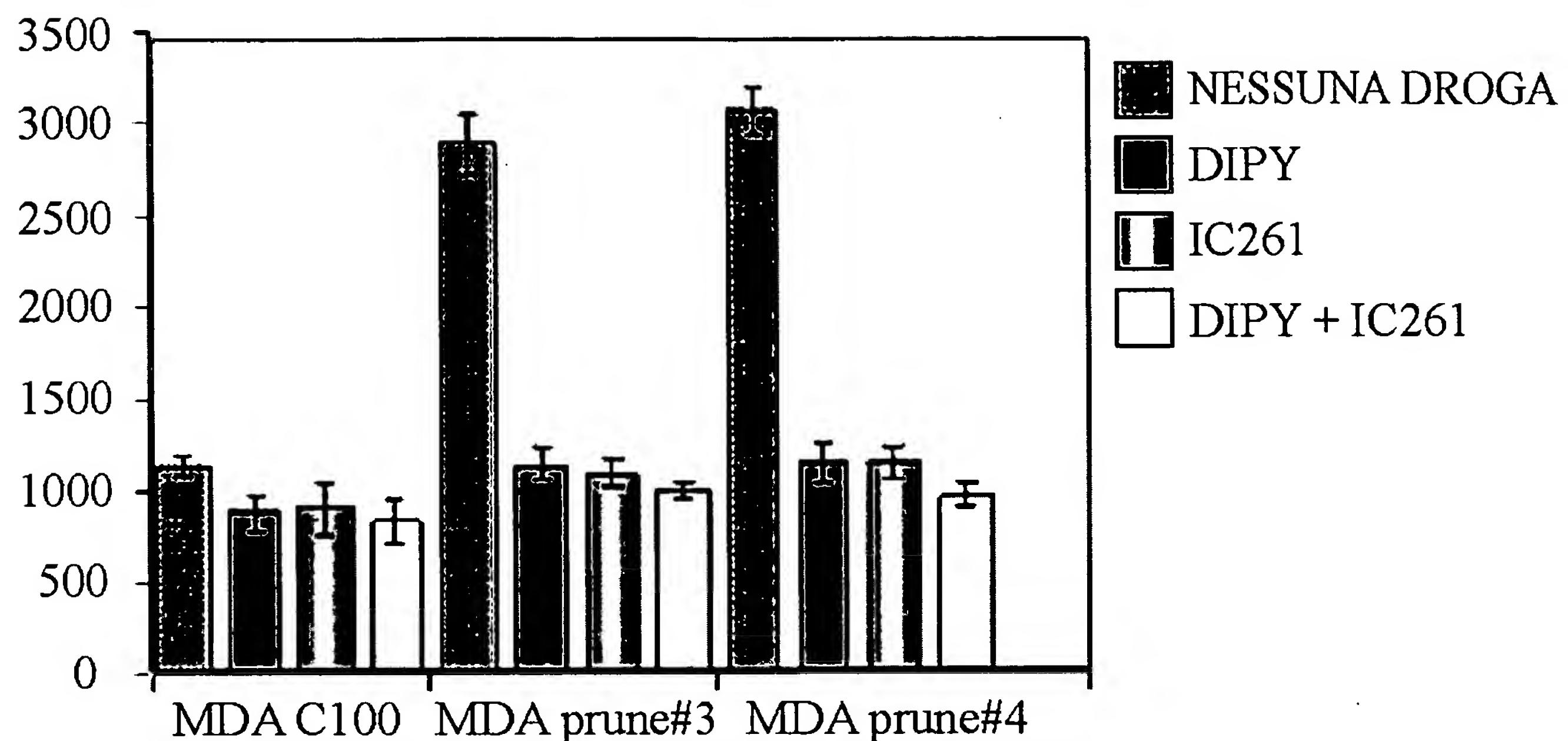


Fig. 13

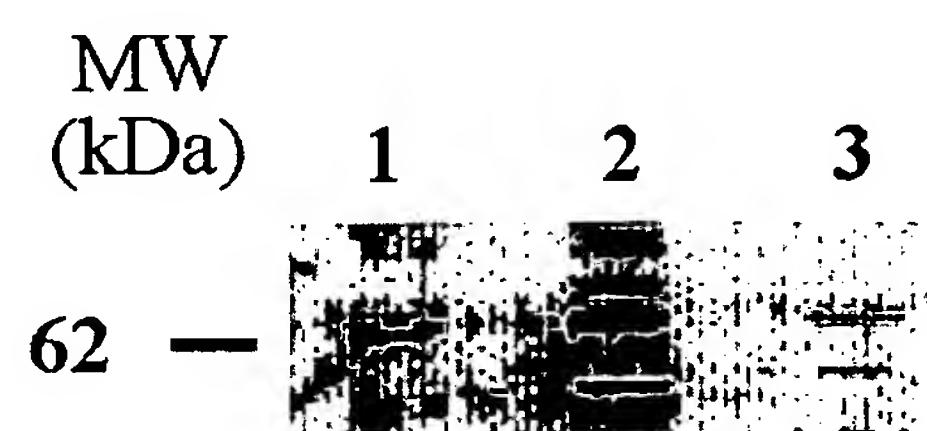


Fig. 14